

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

N° 17

DE LA

DIURÉTINE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 22 Décembre 1899

PAR

Fernand LAMOUROUX

Né à Mireval (Hérault), le 20 juillet 1874

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIQUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE MONTPELLIER

LAURÉAT DE L'UNIVERSITÉ (PRIX JEAN DIACON), 1896-1897

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

G. FIRMIN ET MONTANE, IMPRIMEURS DE L'UNIVERSITÉ
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1899

DU MÊME AUTEUR

Solubilité dans l'eau des acides de la série oxalique. — Thèse présentée pour obtenir le diplôme de pharmacien de première classe. Année scolaire 1897-1898.

Sur la solubilité dans l'eau des acides normaux de la série oxalique. — In Comptes-rendus de l'Académie des sciences, t. XCIX (17 avril 1899).

Sur la solubilité dans l'eau des acides maloniques substitués. (En collaboration avec M. Massol). — In Comptes-rendus de l'Académie des sciences, t. XCIX (17 avril 1899).

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. VIALLETON DOYEN
HAMELIN (✱) ASSESSEUR

Professeurs

Hygiène.	MM. BERTIN-SANS.
Clinique médicale	GRASSET (✱).
Clinique chirurgicale.	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol.	GRYNFELT.
Thérapeutique et matière médicale.	HAMELIN (✱)
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✱).
Physique médicale.	IMBERT
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique.	N...
Id.	Bosc (Ch. du c.)

Doyen honoraire : M. MAIRET (✱).

Professeurs honoraires : MM. JAUMES, DUBRUEIL (✱), PAULET (O. ✱).

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements.	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agrégé.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BROUSSE	MM. DE ROUVILLE	MM. GALAVIELLE
RAUZIER	PUECH	RAYMOND.
LAPEYRE	VALLOIS	VIRES
MOITESSIER	MOURET	IMBERT
BOSC	DELEZENNE	BERTIN-SANS

M. H. GOT, *secrétaire*.

Examineurs de la Thèse

MM. GRASSET ✱, <i>président</i> .	MM. RAUZIER, <i>agrégé</i> .
VILLE, <i>professeur</i> .	BOSC, <i>agrégé</i> .

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage de ma profonde affection.

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

F. LAMOUROUX.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR GRASSET

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
MÉDECIN EN CHEF DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MASSOL

DOCTEUR ÈS-SCIENCES
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage de reconnaissance.

F. LAMOUROUX.

A TOUS MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A TOUS MES MAÎTRES

DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

A TOUS MES AMIS

F. LAMOUROUX.

INTRODUCTION

En 1845, Boutigny (d'Evreux) introduisit le premier la théobromine à laquelle il attribuait une action tonique, dans le domaine de la thérapeutique.

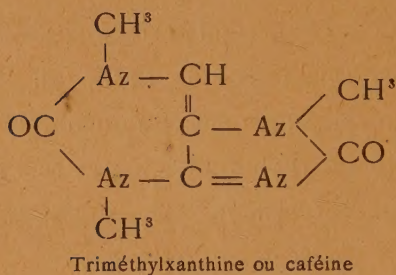
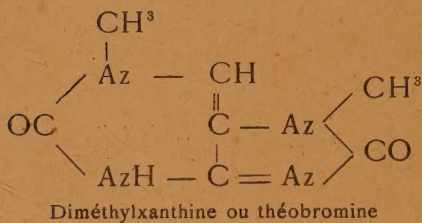
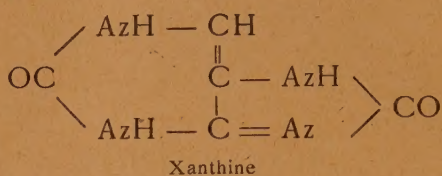
Mais ces timides essais tombèrent bientôt dans l'oubli, et la théobromine en raison de son origine (on l'extrait du théobroma cacao), fut reléguée dans le domaine alimentaire.

C'est à la suite de recherches toutes récentes (1890) de Gram, Schröder et Germain Sée, que la théobromine fut classée cette fois parmi les diurétiques.

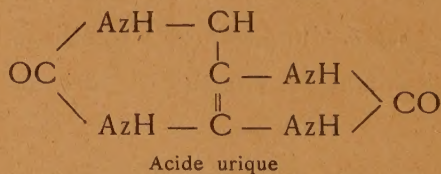
La théobromine, en effet, par sa composition chimique, se rapproche de la caféine, qui est son homologue immédiatement supérieur. Il était tout naturel de penser que la caféine, ayant des propriétés diurétiques, la théobromine, en raison de sa parenté chimique, pouvait posséder aussi des propriétés identiques.

Cette parenté peut être démontrée par les formules de constitution de la caféine et de la théobromine. Tandis que la théobromine est de la xanthine diméthylée, la caféine n'est autre chose que de la xanthine dans laquelle 3 H sont remplacés par 3 CH³, c'est de la xanthine triméthylée.

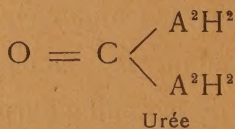
Voici, d'ailleurs, les formules de constitution correspondant à ces trois corps :



Mais la xanthine elle-même n'est autre que de l'acide urique ayant perdu un H. Exemple :



L'acide urique est lui-même une uréide ou amide de l'urée :



Or, l'urée, l'acide urique, la xanthine sont des produits d'excrétion du rein, et l'on trouve ces composés dans l'urine de l'homme et des animaux.

Il y a donc un rapprochement à faire entre ces divers corps, tant au point de vue chimique qu'au point de vue physiologique, puisqu'on sait, en effet, que l'urée est quelquefois employée comme diurétique.

De ces considérations chimiques à l'application thérapeutique, il n'y a qu'un pas. Dans le cas particulier, nous emploierons comme diurétique un produit connu sous le nom de *diurétine*.

A la suite d'ingestion de théobromine, Gram avait observé chez ses malades des phénomènes secondaires fâcheux tels que : céphalée, nausées, etc... Ces symptômes inquiétants tenaient à la faible solubilité de la théobromine et, par conséquent, à sa difficulté d'absorption. Aussi, Gram, après quelques essais, substitua à la théobromine, à peu près insoluble, un produit renfermant environ 50 o/o de théobromine et qu'il appela *diurétine*.

C'est l'action de ce médicament que nous nous proposons d'étudier dans ce modeste travail.

Mais avant d'entrer dans l'exposé de nos recherches, qu'il nous soit permis d'adresser à M. le professeur Grasset nos plus vifs remerciements pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse. Nous ne saurions trop le remercier d'avoir mis les malades de son service à notre disposition, et nous n'aurons garde d'oublier les savants conseils qu'il nous a donnés dans ses leçons cliniques.

M. le professeur Estor a droit à toute notre reconnaissance pour le dévouement sans bornes dont il a fait preuve à l'égard de l'un des membres de notre famille.

A MM. les professeurs Rauzier, Bosc et Imbert, nous adressons l'expression de notre gratitude.

Quelques mots sur le plan que nous avons adopté :

1° De la DIURÉTINE au point de vue chimique et pharmaceutique ;

2° Action physiologique de la diurétine ;

3° Action thérapeutique et observations ;

4° Conclusions ;

5° Bibliographie.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA DIURÉTINE

CHAPITRE PREMIER

DE LA DIURÉTINE AU POINT DE VUE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE

A.) PARTIE CHIMIQUE

Sous le nom de Diurétine, on trouve dans le commerce un produit qui a l'avantage de présenter la théobromine sous une forme soluble.

Bien que la formule exacte et le mode de préparation de ce médicament soient tenus secrets par la maison qui l'a spécialisé, nous allons essayer cependant de donner une idée nette de ce produit.

Nous mettrons à profit, pour cela, les études faites antérieurement et nous donnerons en même temps le résultat de nos recherches personnelles.

PROPRIÉTÉS DE LA DIURÉTINE. — Tandis que la théobromine est à peine soluble dans l'eau (1 partie de théobromine se dissout dans 1600 parties d'eau), la diurétine est excessive-

ment soluble. A chaud, 1 partie de diurétine se dissout dans la moitié environ de son poids d'eau. La diurétine ne précipite pas par refroidissement de ses dissolutions.

La diurétine est une poudre blanche, sans odeur, à saveur d'abord alcaline, puis très amère. On retrouve, d'ailleurs, ces caractères dans les dissolutions.

Nous avons essayé de déterminer la courbe de solubilité de ce produit à diverses températures. Mais les solutions, arrivées à leur point de saturation, devenaient pâteuses et le produit restait en suspension dans le liquide. Aussi était-il très difficile, sinon impossible, de prélever un échantillon.

Nous avons cherché, d'autre part, à établir le point de fusion de cette substance et nous avons constaté que ce produit commence à noircir à 255-260°, mais qu'il ne fond pas; nous avons, en effet, élevé la température jusqu'à 360° et nous n'avons obtenu aucune fusion. Il est probable qu'il se produit une décomposition et que le résidu noir est composé de théobromine. Cette théobromine se sublime, d'ailleurs, sans fondre vers 290°.

La diurétine donne des solutions ayant une teinte jaune et présentant une réaction alcaline.

Ces solutions sont décomposées par les acides. Le CO^2 de l'air agit même et la théobromine précipite.

La diurétine elle-même, exposée à l'air, jaunit et devient moins soluble par suite de la précipitation d'une partie de sa théobromine.

Cette partie de théobromine précipitée correspond précisément à la quantité de NaOH neutralisée par CO^2 .

PRÉPARATION. — M. Vulpius (*J. de Ph. et de Chimie*) a étudié la composition de la diurétine, et a pu, de cette façon, établir le mode de préparation de ce diurétique.

La théobromine possède la propriété de se dissoudre faci-

lement dans les alcalis pour donner naissance à de nouveaux composés.

On procède donc de la façon suivante, pour préparer ce corps :

On fait dissoudre une molécule de :

Théobromine ($C^7H^8Az^4O^2 = 180$) dans une solution normale de une molécule de :

Hydrate de soude ($NaOH = 40$) et l'on obtient ainsi la *théobromine sodée* ($C^7H^7Az^4O^3Na = 202$).

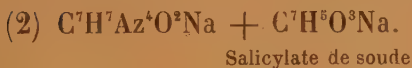
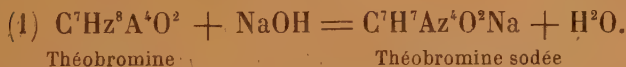
Quand la dissolution est terminée, on l'additionne de une molécule de :

Salicylate de soude ($C^7H^5O^3Na = 160$).

On évapore la solution à siccité et l'on obtient le produit ($C^7H^7Az^4O^2Na + C^7H^5O^3Na = 362$), qui doit renfermer théoriquement 49,17/0 de théobromine.

Cette dernière substance porte le nom de diurétine.

NATURE CHIMIQUE DE LA DIURÉTINE. — La formule la plus logique, exprimant la genèse et la composition de la diurétine, serait :



On s'est demandé si la réaction avait certainement lieu, et si le produit était un simple mélange ou bien une combinaison.

Les avis étant partagés sur ce point, nous avons pensé qu'il serait intéressant de trancher le différend.

Pour résoudre le problème, nous avons adopté une méthode physique aussi élégante que précise : la méthode calorimétrique.

A ce propos, nous ne saurions passer sous silence les services que nous a rendus M. le professeur Massol, directeur de l'Ecole supérieure de Pharmacie, dont les travaux thermochimiques sont si nombreux et si importants.

C'est lui qui nous a guidé dans ces déterminations délicates et qui nous a permis ainsi de mener à bonne fin cette partie spéciale de notre travail.

Lorsqu'on prépare la diurétine dans un calorimètre, on observe les phénomènes suivants :

1° La dissolution de la théobromine ($PM=180$) dans une solution de soude ($PM=40$) donne un dégagement de chaleur de $+2$ calories 027.

2 c.,02 représentent donc la chaleur de combinaison de la théobromine avec la soude.

Mais il faut tenir compte, d'autre part, de la chaleur de dissolution de la théobromine dans l'eau.

Or, si nous prenons le chiffre représentant la chaleur de dissolution de la caféine dans l'eau, nous trouvons (Berthelot, *Mécanique chimique*) que cette chaleur de dissolution est de -2 c.,74. Donc, si nous adoptons ce chiffre pour la théobromine, nous aurons sensiblement comme chaleur de combinaison de la soude avec la théobromine

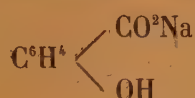
$$2 \text{ c.,02} + 2,74 = 2 \text{ c.,76}$$

D'après ce résultat, nous admettons qu'il y a combinaison de la soude avec la théobromine.

2° Lorsqu'on ajoute le salicylate de soude, on observe un dégagement de $+1$ c.,46, chiffre qui représente, par conséquent, la chaleur de combinaison du salicylate de soude avec la théobromine sodée.

Ce chiffre $+1$ c.,46 est bien le résultat de l'action du salicylate de soude sur la théobromine sodée et non du salicylate de soude sur la soude.

D'après la formule de constitution du salicylate de soude



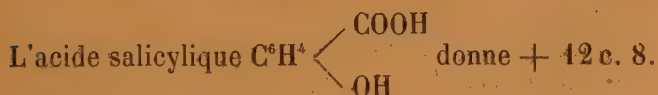
on pourrait objecter que l'oxhydrile OH peut donner avec NaOH ce dégagement de chaleur. Or, cette objection peut être repoussée, puisque M. Massol (*Bull. Soc. chimique*) a montré qu'avec le salicylate monosodique, une deuxième molécule de soude ne donne aucun dégagement de chaleur.

Nous déduisons de nos expériences que la diurétine est une combinaison de soude avec la théobromine et de salicylate de soude avec la théobromine sodée.

Mais les quantités de chaleur dégagées dans l'opération nous montrent, d'autre part, que la combinaison finale est une combinaison peu énergique et, par suite, peu stable. Ce fait a son importance pratique ; sous l'influence des acides, même de CO^2 qui est pourtant un acide peu énergique, la théobromine est déplacée de sa combinaison et précipite.

A l'appui de cette considération, citons des exemples :

Un acide minéral faible, l'acide acétique $\text{C}^2\text{H}^4\text{O}^2$ donne avec NaOH, un dégagement de chaleur de + 13 c. environ.



Le phénol, lui-même, $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{OH}$, donne + 8 c.

Or, la préparation de notre produit donne des chiffres bien inférieurs, ce qui montre que nous obtenons une combinaison peu stable et facilement dissociable.

Et comment pourrait-il en être autrement ?

Les formules de constitution de la théobromine et du salicylate de soude expliquent très bien cette particularité.

De cette façon, nous rejetterons l'emploi du mot « salicy-

late double de soude et de théobromine », employé pour désigner la diurétine, mot qui ne répond à aucune idée physico-chimique du produit. La théobromine n'étant pas une base ne peut par conséquent donner des sels.

La dénomination de « théobromo-salicylate de soude » serait préférable. Nous ne l'admettrons pas davantage, puisque la théobromine ne donne pas, à proprement parler, de théobromate. Le produit obtenu est simplement de la théobromine sodée + du salicylate de soude.

Essai. — Il est quelquefois important d'essayer ce médicament.

On doit d'abord s'assurer de sa complète solubilité dans l'eau ; il faut ensuite doser la théobromine et l'acide salicylique qu'il renferme.

Voici, d'ailleurs, le mode opératoire indiqué par M. Vulpis :

Dosage de la théobromine. — On dissout, en chauffant légèrement, 2 grammes de diurétine dans 10 cc. d'eau distillée. On ajoute quelques gouttes de teinture de tournesol et l'on neutralise avec HCl dilué. On rétablit une faible alcalinité en ajoutant une goutte d'ammoniaque diluée, et l'on abandonne pendant trois heures à la température du laboratoire.

On recueille ensuite la théobromine sur un filtre taré et séché à 100°. On lave deux fois de suite avec 10 cc. environ d'eau distillée ; on dessèche et l'on pèse.

On doit augmenter de 0 gr. 13 le chiffre indiquant la quantité de théobromine contenue dans 2 grammes du produit, et cela pour compenser les pertes produites par la légère solubilité de la théobromine dans l'eau.

Dosage de l'acide salicylique. — On porte les liquides filtrés dans un entonnoir à séparation ; on ajoute 30 cc. d'éther et l'on agite soigneusement. On acidifie alors avec 2 grammes de

HCl à 25 0/0 et l'on agite encore. On laisse reposer, et quand la séparation est effectuée, on évapore l'éther et l'on obtient l'acide salicylique que l'on pèse.

Résultats. — On dose la NaOH au moyen d'une liqueur titrée acide.

Dans ces conditions on trouve :

48 0/0 de théobromine environ.

42 0/0 de salicylate de soude.

10 0/0 de soude.

Ce sont, en effet, les chiffres que nous avons obtenus à l'essai de la diurétine venue d'Allemagne.

La diurétine exposée à l'air pendant plusieurs jours nous a donné des résultats inférieurs en théobromine. Une partie de théobromine avait été précipitée, en effet, par CO^2 de l'air.

Nous avons essayé, également, la diurétine préparée par nous, et nous avons obtenu à peu près les mêmes résultats.

B). — PARTIE PHARMACEUTIQUE

Doses. — On peut donner la diurétine aux doses de 1 gramme à 7 grammes par jour, toutes les deux heures.

On n'a jamais observé de phénomènes d'intoxication. Quelquefois, les malades accusent un peu de diarrhée ; jamais de céphalée, jamais de nausées.

Formes pharmaceutiques. — Les formes sous lesquelles la diurétine peut être administrée sont très variables.

Lorsqu'on devra prescrire la diurétine par petites quantités et lorsque la provision sera souvent renouvelée, le malade prendra le médicament sous forme de cachets, ce qui sera toujours très commode.

Mais l'air faisant sentir son action à travers la mince pelli-

cule de pain azyme, on ne pourra faire une réserve de cachets.

On peut faire la même objection aux pilules.

Les capsules ne présenteraient pas cet inconvénient. La substance est, en effet, recouverte d'un enduit imperméable qui empêche l'accès de l'air.

La diurétine étant très soluble, on peut la prescrire en solution. Mais, comme ce produit a une saveur alcaline et amère, on ne préparera pas une simple solution. On édulcorera avec du sirop simple, avec du sirop d'écorces d'oranges amères, et l'on masquera la saveur à l'aide d'eau de menthe ou d'une substance aromatique quelconque.

INCOMPATIBILITÉS. — On tiendra les flacons hermétiquement bouchés pour éviter l'action de l'air.

On n'ajoutera aux solutions aucun suc acide, et, à plus forte raison, on évitera l'emploi simultané d'un acide et de diurétine.

CHAPITRE II

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA DIURÉTINE

Dans ce chapitre, nous allons étudier l'action physiologique de la diurétine, d'abord sur l'animal, puis sur l'homme sain.

Nous passerons ensuite en revue quelques expériences ayant trait à la toxicité de la diurétine. Ces expériences ont été faites par Kouindjy-Pomeranetz, qui a administré à des chiens la diurétine sous forme d'injections hypodermiques et intramusculaires.

Les résultats obtenus par cet auteur nous ont dispensé d'expérimenter nous-même la *diurétine* dans ce sens.

A. — VALEUR DIURÉTIQUE

Observation I

Kouindjy-Pomeranetz (Thèse Paris, 1890)

Chien du poids de 11 kilogrammes.

Dates	Diurétine	Quantité d'urine
1	0	600 cc.
2	3	600 —
3	0	850 —
4	0	270 —

On voit l'action manifeste de la diurétine sur la sécrétion urinaire qui, de 600 cc., s'élève à 850 cc. L'action ne se fait sentir que 24 heures après l'administration de la diurétine.

Observation II

Théodor Geisler (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 1891, p. 420)

U. Mann, 22 ans, bien portant.

Dates	Diurét.	Pouls	Pression sanguine	Urine	Densité	Remarques
1	0	80	145	1400	1016	Le sujet prend tous les jours la même quantité de bouillon et de viande et à peu près la même quantité de pain.
2	0	80	140	1450	1015	
3	0	76	130	1460	1016	
4	0	80	135	1330	1015	
5	6	76	150	1930	1011	
6	4	76	150	1200	1015	
7	4	76	155	1500	1013	
8	4	68	150	1750	1015	
9	0	76	145	1230	1018	
10	0	68	140	1350	1017	
11	0	88	130	1430	1017	
12	0	80	130	1000	1018	

Chez cet individu bien portant, la quantité d'urine a augmenté sous l'influence de la diurétine.

Or, comme la densité s'est abaissée moins que ne s'est élevé le chiffre de la quantité d'urine émise en 24 heures, on peut conclure, dans ce cas, à un effet vraiment diurétique.

Le pouls est ici diminué.

La tension est augmentée.

Observation III

Kouindjy-Pomeranetz (observation sur elle-même. — Thèse Paris, 1890).

L'urine ne contient pas d'albumine.

Dates	Diurét.	Pouls	Respirat.	Urine	Q. de liquide absorbé	
1	0	72	20	800	600 cc.	On a commencé à prendre la diurétine le 1 à 8 h. du soir et le dernier cachet a été pris le 2 à 1 h. après-midi.
2	3	72	20	1575	1200	
3	0	68	24	1550	750	

L'auteur se plaint d'avoir ressenti un mal de tête considérable, qui ne l'a pas obligée cependant à interrompre son travail intellectuel.

Le lendemain, elle a repris de la diurétine, trois heures après le diner, et elle n'a ressenti aucun malaise.

Elle attribue donc sa céphalée à la coïncidence de l'absorption de la diurétine avec les repas.

Observation IV

Personnelle

(Expérience faite sur moi-même)

L'urine ne contient ni sucre ni albumine.

Dates	Médic.	Pouls	Resp.	Tens.	Urine	Densité	Urée	Chlorures	Phosp.
21 nov.	0	72	21	120	1200	1025	28,21	15,81	2,4
22 —	1,50 salicyl. de soude, 1,50 théobr.	84	24	113	1100	1026	26,85	16,39	1,66
23 —	0	88	22	140	600	1031	18	9,11	1,23
24 —	0	70	24	145	1100	1025	22	17,65	1,65
29 —	0	—	—	—	1200	—	—	—	—
30 —	3 gr. diurét. allemande	72	21	130	1150	1030	31,62	15,49	2,17

1 ^{er} déc.	3	90	21	140	1350	1023	32,8	13,90	1,62
2 —	3	84	22	135	1350	1019	37,86	13,54	1,32
3 —	0	—	—	—	1000	1024	16,19	12,9	1,27
4 —	3 gr. diurétine préparée	—	—	—	1100	1026	25,3	11,35	2,2
5 —	0	68	22	130	850	1027	25,5	8,78	1,22
7 —	1,50 théobrom.	80	23	150	1000	1026	22,9	14,04	1,89
8 —	0	88	24	145	650	1032	18,52	10,46	1,53
9 —	0	—	—	—	980	—	—	—	—

J'ai expérimenté comparativement : 1° un mélange à parties égales de salicylate de soude et de théobromine ; 2° la diurétine venant d'Allemagne ; 3° de la diurétine que j'ai préparée moi-même ; 4° du salicylate de soude seul ; 5° de la théobromine seule.

J'ai absorbé chaque fois la substance sous forme de cachets que je prenais (1 toutes les deux heures) à distance des repas.

Voici les constatations que j'ai faites :

1° *Mélange de salicylate de soude et de théobromine.* -- Une heure après l'absorption du cinquième cachet j'ai éprouvé de violents maux de tête qui m'ont obligé à cesser tout travail intellectuel.

Des nausées intenses, le refroidissement des extrémités, la pâleur du visage, la sensation de palpitations cardiaques, l'exagération des réflexes sont encore venus s'ajouter à la céphalée qui m'accablait.

Le lendemain, j'ai encore ressenti un peu de malaise général, qui a disparu, d'ailleurs, entièrement le surlendemain matin.

De plus, comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus, la quantité d'urine avait diminué presque de moitié, 24 heures après l'ingestion du mélange.

J'avais donc éprouvé tous les symptômes d'une légère intoxication.

2° *Diurétine venant d'Allemagne.* — J'ai absorbé pendant 3 jours consécutifs, 3 grammes par jour de diurétine (en 6 cachets).

Je n'ai éprouvé aucun des symptômes fâcheux que j'avais ressentis à la suite de l'absorption du mélange, sauf un peu de diarrhée sans coliques ; de plus, la quantité d'urine a légèrement augmenté.

La densité de l'urine a diminué quelque peu, mais le poids des sels dissous est resté à peu près le même dans les 24 heures.

3° *Diurétine préparée.* — Avec la diurétine que j'ai préparée moi-même, je n'ai été nullement incommodé.

4° *Salicylate de soude seul.* — Rien de particulier à signaler.

5° *Théobromine seule.* — 1 gr. 50 en 6 cachets. Mêmes symptômes qu'avec le simple mélange de salicylate de soude et de théobromine.

Nous ajouterons que les dosages d'urée ont été effectués à l'aide d'un petit appareil encore inédit.

Son auteur, M. le docteur Fonzes-Diacon, professeur-agrégé à l'Ecole Supérieure de Pharmacie, a bien voulu le mettre à notre disposition.

Nous devons dire en même temps que nous avons dosé l'azote de l'urée comparativement avec l'uréomètre d'Yvon (cuve à mercure). La concordance des résultats étant à peu près parfaite, nous nous sommes dispensé de les donner comparativement.

C'est un appareil clinique très commode. On évite, de cette façon, les appareils encombrants et, surtout, on n'est pas obligé d'avoir recours à une cuve à mercure, comme dans l'uréomètre d'Yvon.

D'après les observations ci-dessus, nous voyons que la diurétine produit chez l'homme sain, de même que chez l'animal bien portant, une légère action diurétique.

En comparant les résultats ainsi obtenus, nous remarquons que le pouls est diminué quant à sa fréquence, mais que la tension artérielle est élevée.

La diurétine agit bien comme un vrai diurétique. En effet, l'analyse complète des urines d'un sujet soumis à la médication a montré que, malgré l'augmentation de volume de la sécrétion urinaire, la quantité de sels dissous reste proportionnelle à la quantité de sels dissous dans l'urine d'un même sujet, en dehors de tout traitement.

La diurétine est un diurétique agissant sur l'épithélium rénal.

B. — TOXICITÉ

N'ayant, sur cette partie, aucune donnée personnelle, nous nous contenterons de reproduire, ici, les expériences faites par Madame Kouindjy-Pomeranetz (Thèse, Paris, 1890).

Première expérience

Chien du poids de 5500 grammes.

Solution de diurétine à 1 pour 5.

Pulsations 80

Respiration 12

L'expérience commence à 2 h. 25.

1° On injecte lentement, pendant 13 minutes, dans la patte gauche, par la veine saphène, 5 c. c. de la solution, c'est-à-dire 1 gramme de diurétine ou 0,50 de théobromine.

Depuis le commencement, l'animal pousse des cris plaintifs: vive agitation, les battements cardiaques paraissent ralentis, la respiration augmente, 14 par minute.

2° Deuxième injection intraveineuse de 5 c. c. de la solution,

par conséquent du deuxième gramme de diurétine, pendant 7 minutes.

Cœur très accéléré ; il est impossible de compter ses battements. Respiration, 26.

Défécation abondante, semi-diarrhémique.

3° On injecte de nouveau 1 gramme de diurétine, dissoute dans 5 c. c., en 12 minutes, et l'on remarque un ralentissement du cœur, une accélération de la respiration allant jusqu'à 40. Agitation très vive.

4° On injecte, pendant 10 minutes, le quatrième gramme de diurétine, dissoute dans 5 c. c. d'eau. Miction continue, salivation abondante, agitation très vive : l'animal se tord sur la planche, pourtant il ne pousse pas de cris plaintifs.

5° Cinquième injection, en 6 minutes, d'un gramme de diurétine dans 5 c. c. d'eau ; agitation extrême.

6° La dernière et sixième injection d'un gramme de diurétine, dans 5 c. c. d'eau, est effectuée pendant 5 minutes.

Il se produit une agitation extrême, de la rigidité des membres, des tremblements, des convulsions, et, finalement, de l'asphyxie. Arrêt de la respiration et de la contraction cardiaque en même temps. L'animal est mort à 3 h. 40.

A l'autopsie immédiate, on constate que les poumons sont d'une couleur rouge brique, comme on l'observe dans l'intoxication par l'oxyde de carbone. Il y a des taches ecchymotiques au poumon gauche. Le cœur est arrêté en systole. Pas de caillots. Les parois du cœur et les valvules ne présentent rien d'anormal.

On remarque une injection anormale des vaisseaux périphériques. La substance corticale paraît un peu congestionnée.

Deuxième expérience

Jeune lapin mâle de six semaines, du poids de 739 gr.

Injection dans la veine marginale de l'oreille gauche,

0 gr. 50 de diurétine, soit 0 gr. 25 de théobromine, en un seul coup.

Quelques cris plaintifs, quelques convulsions; l'animal semble revenir à lui, mais en deux ou trois minutes il est mort.

A l'autopsie, on constate que le poumon gauche est spumeux et fortement congestionné. Le cœur s'est arrêté en systole.

Troisième expérience

Cobaye du poids de 232 grammes.

On injecte, dans la patte droite, 1 centimètre cube d'une solution de diurétine à 1 pour 5, soit 0 gr. 20 de diurétine ou 0 gr. 10 de théobromine. L'injection est intramusculaire. Il y a un peu de sang dans la plaie. Parésie immédiate de la patte; abolition de la sensibilité et de la motilité. Cris plaintifs.

Le lendemain, la parésie et l'insensibilité persistent. L'animal a très peu mangé. Urine, moitié de la quantité émise par le témoin du même poids. Ce cobaye est mort 43 heures après l'injection.

A l'autopsie on a trouvé une congestion pulmonaire sans piqueté; des caillots passifs dans les deux cœurs et de la congestion rénale, portant surtout sur la partie corticale du rein.

Quatrième expérience

Cobaye du poids de 232 grammes.

Injection intra-musculaire de 0 gr. 20 de diurétine ou 0 gr. 10 de théobromine dans 1 cc. d'eau, dans la patte droite.

Immédiatement après l'injection, la sensibilité et la motilité persistent.

Le lendemain, ce cobaye se porte bien, il a bien mangé, a uriné 40 cc. tandis que la veille, à l'état normal, il n'a uriné que 28 à 30 cc.

Le jour suivant il a très peu mangé et très peu uriné.

Au troisième jour après l'injection, on constate un abcès à la patte injectée, avec destruction de parties autour de l'injection.

On l'a observé encore pendant cinq jours ; il mangeait peu, urinait peu, était blotti, mais se portait en somme assez bien. La sensibilité et la motilité ont toujours persisté.

Cinquième expérience

Cobaye du poids de 258 grammes.

Injection intra-musculaire de 0 gr. 30 de diurétine, soit 0 gr. 15 de théobromine dans 1 cc. d'eau dans la patte droite.

Agitation momentanée. Le cobaye se tranquillise une minute après. Conservation de la sensibilité et de la motilité de la patte immédiatement après l'injection.

Le lendemain, la sensibilité et la motilité sont conservées. Le cobaye a peu mangé, peu uriné, on constate à la patte injectée un abcès.

Les deux jours suivants il se porte assez bien, n'urine pas beaucoup ; mais au troisième jour on s'est aperçu qu'il a uriné 110 grammes dans vingt-quatre heures. Le jour suivant, il a uriné 40 grammes.

Depuis, ces deux cobayes se portent bien et il n'y a rien de particulier à noter.

De ces expériences, l'auteur tire les conclusions suivantes :

« 1° La toxicité de la diurétine paraît être d'environ 1 gramme par kilogramme d'animal.

« 2° La diurétine ne doit pas être employée en injection

hypodermique, ni même intra-musculaire. Dans ces conditions, bien qu'on observât toutes les règles de l'antisepsie, on voyait se produire des abcès locaux et des destructions des parties situées autour du point injecté.»

L'auteur paraît étonné de cette dernière constatation.

Il nous semble qu'on peut l'expliquer de la façon suivante :

La diurétine renferme de l'alcali (NaOH) en léger excès ; cette soude est caustique, c'est par conséquent une substance irritante. Il suffit donc d'injecter cette substance irritante et caustique quelque part dans les tissus, pour produire des abcès et des escarres, et cela, même en suivant les règles de l'antisepsie la plus sévère.

N'est-ce pas le principe de la technique suivie pour produire les abcès de fixation ? Au lieu de soude, on emploie l'essence de térébenthine.

La causticité de la NaOH explique, d'autre part, la destruction des tissus.

CHAPITRE III

ACTION THÉRAPEUTIQUE DE LA DIURÉTINE

Nous allons passer successivement en revue les observations des divers auteurs qui ont expérimenté la diurétine.

Nous donnerons, en même temps, le résultat de nos recherches entreprises sur 6 malades du service de M. le professeur Grasset.

Pour plus de facilité et pour arriver à des conclusions aussi précises que possible, nous avons divisé ce chapitre en quatre parties :

- 1° Affections cardiaques ;
- 2° Affections rénales ;
- 3° Affections inflammatoires ;
- 4° Cirrhose atrophique avec ascite et œdème.

Nos conclusions seront appuyées sur 60 observations, dont 6 personnelles.

AFFECTIONS CARDIAQUES

Observation Première

Extraite du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique* ;
1891, p. 735 (Masius).

S. Nicolas, 58 ans, ardoisier. Artério-sclérose. Insuffisance aortique. Hypertrophie excentrique du cœur. Bronchite.

Hypostase pulmonaire. OEdème des membres inférieurs remontant jusqu'au dessus des cuisses.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
26 mars	0	100	2000	
27 —	5	100	3000	
28 —	6	96	6100	L'œdème diminue.
29 —	6	100	6000	
30 —	7	104	5000	
31 —	7	100	4050	
1 avril	7	94	3550	OEdème disparu à peu près complètement.
2 —	7	100	4300	
3 —	7	102	4950	
4 —	7	100	2500	Plus de traces d'œdème.
5 —	7	100	2700	
6 —	7	100	2500	

Cette observation démontre l'action diurétique puissante du salicylate de soude et de théobromine.

Observation II

Extraite du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique* ;
1891, p. 735 (Masius).

Van H. Désiré, 53 ans, terrassier. Artério-sclérose. Insuffisance aortique. Hypertrophie du cœur avec dilatation. Bronchite. OEdème assez notable des membres inférieurs.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
28 mars	0	60	2400	
29 —	5	—	2500	L'œdème diminue.
30 —	5	—	3500	
31 —	5	74	3500	

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
1 avril	5	—	4000	
2 —	6	80	3300	Encore quelques traces d'œdème.
3 —	6	—	4300	
4 —	7	—	3500	Plus d'œdème.
5 —	7	—	3000	Bien-être général.
6 —	7	—	3000	

Chez ce malade, l'œdème était modéré, aussi la diurèse ne s'est-elle pas élevée au chiffre atteint dans l'observation qui précède. Les doses de 5 gr. de diurétine par jour ont suffi à faire disparaître, en quelques jours, les symptômes du trouble de la compensation en activant la diurèse.

Observation III

Extrait du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 1891, p. 735
(Masius).

Jacques S..., 44 ans, terrassier. Insuffisance aortique. Hypertrophie considérable avec dilatation du cœur. Hypostase pulmonaire. Œdème considérable des membres inférieurs et du scrotum.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
1 avril	5	88	500	
2 —	5	84	1900	
3 —	7	86	1700	L'œdème diminue.
4 —	7	74	3400	
5 —	7	80	3500	Encore quelques traces d'œdème.
6 —	8	82	4000	
7 —	0	100	4300	
8 —	0	100	3300	Teinture de strophantus au $\frac{1}{20}$ = 30 gouttes
9 —	0	108	900	Idem
10 —	0	96	700	Idem. L'œdème reparaît.

Dates	Diurétique	Pouls	Urine	Remarques
11 —	8	92	2100	
12 —	6	94	3200	
13 —	8	100	3000	
14 —	6	96	3600	L'œdème diminue.
15 —	8	100	4500	Densité = 1029.
16 —	8	96	3100	
17 —	6	96	2600	Plus d'œdème.
18 —	8	100	3200	
19 —	0	100	3000	

Observation IV

Extrait de *la Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*. 1891, p. 735
(Masius)

P. Joseph, 59 ans, ramoneur. Insuffisance cardiaque. Hypertrophie excentrique du cœur. Œdème assez considérable des membres inférieurs. Bronchite. Hypostase pulmonaire.

Dates	Diurétique	Pouls	Urine	Remarques
29 avril	6	112	2000 cc.	
30 —	6	92	3300	L'œdème diminue.
1 mai	6	84	3400	
2 —	6	80	2900	
3 —	8	84	2900	
4 —	8	86	3100	Plus de trace d'œdème.
5 —	0	100	3000 cc.	

L'oppression, la dyspnée disparurent en même temps que l'œdème diminuait. Le pouls paraît avoir participé rapidement à l'amélioration survenue dans l'état du malade. Sa fréquence diminue notablement au bout de 24 heures déjà. Le 5 mai, on suspendit la médication ; la diurèse diminua lentement ; le 13,

elle n'était plus que de 1300 cc. ; le pouls redevenait plus fréquent, et l'œdème reparaisait aux malléoles. On rendit de nouveau la diurétine. Cette fois, le pouls ne fut pas influencé quant à sa fréquence, mais il devint plus régulier, plus égal et plus fort. L'effet diurétique du médicament se fit sentir après 24 heures.

Observation V

Extraite du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 1891, p. 735
(Masius)

Ch. Paul, 55 ans, mécanicien. Signes d'insuffisance cardiaque : œdème considérable des membres inférieurs, dyspnée, oppression, hypostase pulmonaire et stase rénale. Hypertrophie excentrique du cœur.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
10 mai	5	100	500	Pouls petit, irrégulier.
11 —	6	80	500	
12 —	8	68	1000	Pouls plus fort, irrégulier.
13 —	8	84	2200	Œdème un peu diminué.
14 —	8	96	1400	
15 —	8	100	1400	
16 —	8	100	1300	

L'œdème ne se modifia guère, le pouls redevint irrégulier, inégal et plus fréquent. On donna alors la digitale, mais sans plus de succès. Le malade mourut le 20 mai.

Observation VI

Extrait du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 1891, p. 735
(Masius).

Br. François, 50 ans, charretier. Insuffisance aortique ;
hypertrophie excentrique du cœur. OEdème considérable,
remontant jusqu'aux téguments du dos. Hydrothorax gauche.
Hypostase pulmonaire.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
1 Juillet	0	100	500	
2 —	5	110	700	
3 —	5	100	1000	
4 —	5	104	3100	
5 —	5	108	3000	
6 —	5	100	2600	
7 —	5	94	3000	
8 —	5	—	3200	L'œdème diminue rapi- dement.
9 —	5	—	2800	
10 —	5	—	2500	
11 —	5	—	2900	
12 —	5	—	3000	
13 —	5	—	2600	
14 —	5	—	2400	Encore un peu d'œdème périmalleolaire.
15 —	5	—	2600	
16 —	5	—	2400	Bien-être.
17 —	5	—	2800	
18 —	0	—	2200	

L'épanchement pleural ne s'était guère modifié. Le pouls
ne fut pas influencé quant à sa fréquence, mais il devint plus
fort et plus régulier dès que la diurèse s'éleva.

Observation VII

Extraite du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*. 1891, p. 735
(Masius)

B. François, 48 ans, charretier. Insuffisance aortique compliquée de sténose. Bronchite, hypostase pulmonaire. Pas d'œdème appréciable. Dyspnée. Oppression.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
5 Mai	5	100	1300	
6 —	5	104	1500	
7 —	6	100	1400	
8 —	6	100	1500	
9 —	0	96	3000	Digitale $0^{\text{r}}75/_{120}$
10 —	0	80	3200	Id. Plus d'oppression.
11 —	0	80	3000	Bien-être. Id.

Cette observation démontre encore que l'action de la diurétine ne se fait guère sentir sur le cœur qu'indirectement, en enlevant l'obstacle mécanique que l'œdème crée à la circulation. La diurétine n'a pas agi sensiblement sur la diurèse. La digitale a été plus efficace.

Observation VIII

Extrait du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*. 1891, p. 735
(Masius)

M..., 66 ans, ménagère. Hypertrophie excentrique du cœur. Bronchite. Hypostase pulmonaire. Artério-sclérose. OEdème notable, remontant jusqu'au haut des cuisses.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
5 juin	5	108	500 cc.	P. irrégulier, inégal, dépressible.
6 —	5	100	1000	
7 —	6	100	1500*	
8 —	6	88	1300*	
9 —	6	104	1800*	Pouls régulier, résistant.
10 —	6	104	1600	Presque plus d'œdème.
11 —	0	112	1400	
12 —	0	104	1000	Digitale 0,60 p. 120.
13 —	0	104	1500	—
14 —	0	116	800	—
15 —	0	100	500	L'œdème se reforme
16 —	0	100	400	

Observation IX

Extraite du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*. 1891, p. 735
(Masius)

M... Jean, 70 ans. Artério-sclérose. Insuffisance cardiaque. Œdème des membres inférieurs. Hydrothorax double. Léger degré d'ascite. Hypostase pulmonaire.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
2 septembre	5	100	300 cc.	Pouls irrégulier, inégal.
3 —	5	104	350	
4 —	5	108	300	
5 —	5	100	300	L'œdème augmente.
6 —	5	104	330	État génér. plus mauvais.
7 —	0	100	800	0 gr. 50 digitale en poudre
8 —	0	92	4000	
9 —	0	100	4500	0 gr. 50 digitale en poudre
10 —	0	96	3900	Pouls régulier, plus fort.
11 —	0	96	3800	L'œdème diminue.

(*) Ces chiffres sont trop faibles ; on ne put, pendant ces trois jours, recueillir qu'une partie des urines émises dans les 24 heures.

Cette observation prouve que la diurétine n'agit pas à coup sûr chez tous les malades de la même catégorie ; mais il est à remarquer que son action se répète fidèlement chez le même malade lorsque les circonstances qui ont motivé son administration se représentent de nouveau. En général, elle agit bien et vite ou pas du tout. Ces différences individuelles restent, le plus souvent, inexpliquées. Ici encore, la digitale a été supérieure à la diurétine.

Observation X

Extrait du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 1891, p. 735
(Masius).

Cr. Léopoldine, 45 ans. Insuffisance mitrale. Hypertrophie excentrique du cœur. Hypostase pulmonaire. Œdème remontant jusqu'à mi-jambe.

Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
0	120	200	P. irrégulier, inégal
5	116	300	
6	120	1500	
7	116	2500	P. régulier.
7	112	2800	
7	108	2400	
7	112	2500	
7	100	2600	
7	100	2300	Plus d'œdème.
7	104	2500	

Déjà le lendemain de l'administration du médicament, la sécrétion urinaire a été activée. Le pouls n'a été modifié que secondairement et tardivement.

Observation XI

Extrait du *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 1891, p. 735
(Masius)

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
1 juillet	0	110	800	Albuminurie de stase
2 —	5	102	1000	
3 —	5	100	2500	
4 —	5	104	3500	
5 —	5	100	4500	L'œdème diminue, plus d'albumine
6 —	5	96	4000	
7 —	5	104	3800	Plus de dyspnée.

On continua l'administration du médicament jusqu'au 19 juillet. A cette date, tous les symptômes avaient disparu ; le pouls était toujours fréquent, mais plus fort.

Observation XII

Extrait du *Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique*, 1891, p. 735
(Masius).

Angélique B..., 27 ans, ménagère. Hypertrophie excentrique du cœur. Œdème très considérable des membres inférieurs et des téguments du bassin. Hypostase pulmonaire.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
24 août	0	100	2300	
25 —	0	104	2000	
26 —	0	100	2100	
27 —	5	100	3000	
28 —	5	96	3300	
29 —	5	92	3100	Œdème à peu près disparu
30 —	5	92	3300	

L'action diurétique s'est fait sentir après 24 heures. Le pouls a diminué de fréquence, en même temps qu'il devenait plus fort et plus régulier, au fur et à mesure que l'activité rénale augmentait.

Dans la suite, on se vit obligé de recourir de nouveau à la diurétine dans les mêmes circonstances. Chez ce malade, tous les médicaments employés ont eu leur moment de succès, mais leur action s'épuisait au bout de quelques jours, comme cela se voit souvent. Il n'est donc pas inutile d'avoir, dans des cas pareils, un diurétique de plus à sa disposition. Il est à remarquer qu'ici c'est la diurétine qui a eu l'action la plus prolongée et la plus rapide.

Observation XIII

(Résumée)

A. Hoffmann (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, 1890-28-1).

Friedrich Stephan, 56 ans, barbier. Myocardite chronique. Emphysème pulmonaire.

Dates	Diurét.	Pouls	Tempér.	Urine	Densité
21 janvier	5	78	36,5	1300	1018
22 —	5	78	36,2	2600	1014
23 —	5	82	36,5	1750	1014
24 —	0	82	36,4	1500	1016
25 —	0	78	36,1	2000	1019
26 —	0	72	36	900	1018

On avait donné à ce malade de la digitale qui avait provoqué une diurèse abondante ; l'œdème avait presque entièrement disparu ; mais huit jours après, la quantité d'urine diminua et l'œdème revint.

On donna alors de la diurétine, qui augmenta la diurèse et fit disparaître l'œdème ; mais lorsqu'on la supprima, la diurèse

diminua pour augmenter encore quand on donna à nouveau de la diurétine.

Observation XIV

(Résumée)

A. Hoffmann (*Arch. f. experm. Path. und Pharmak.* 1890-28-1).

L. W., agent d'affaires. Insuffisance mitrale. OEdème.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Urine	Densité
8 mai	5	92	36,7	1100	1023
9 —	5	92	36,8	2700	1015
10 —	5	96	37,8	2500	1015
11 —	0	92	36,8	2200	1014
12 —	0	92	36,7	1000	1014

On avait donné au début de la digitale, qui perdit peu à peu son influence et l'œdème revint.

Le strophantus n'apporta pas d'amélioration sensible.

Sous l'influence de la diurétine, la quantité d'urine augmenta, mais après la suppression la diurèse diminua et cela se reproduisit à plusieurs reprises successives.

Observation XV

(Résumée)

A. Hoffmann (*Arch. f. experm. Path. und Pharmak.*, 1890-28-1).

Joseph Zaller, 38 ans, tailleur. Insuffisance aortique. Insuffisance secondaire de la valvule tricuspide. Ascite.

Dates	Diurét.	Pouls	Tempér.	Urine	Densité	Remarques
8 juin	5	74	36,1	900	1019	
9 —	5	78	36,2	1400	1022	
10 —	5	76	36,5	2200	1020	
11 —	5	76	36,4	2300	1014	
12 —	5	80	36,1	2500	1016	
13 —	0	76	36,1	2500	1015	L'ascite diminue ; le malade se sent mieux.
14 —	0	76	36,1	1800	1017	

La diurétine a eu plus d'influence que le strophantus. Quand on supprima la diurétine, la quantité d'urine diminua.

La digitale ainsi que la diurétine n'eurent aucune action sur les souffles.

Le poulx devint plus lent et plus régulier.

Observation XVI

(Résumée)

Gram (Therapeutische Monatshefte, Januar 1890)

Anders L., 41 ans. Artisan. Dégénérescence du cœur. Anévrysme de la crosse de l'aorte. Ascite. Hydrothorax. Œdème.

Dates	Diurétine	Poulx	Respirat.	Uriné	Densité	Remarques
16 juin	0	80	40	1780	1013	
17 —	6			1900	1013	
18 —	4			2400	1012	
19 —	0			5200	1011	
20 —	0			3650	1013	Poulx et respiration sans changement.
21 —	0			2550	1012	L'œdème a disparu. Le malade a bon appétit.
22 —	0			2660	1013	Amélior. sensible.
23 —	0			1840	1020	
24 —	6			2560	1012	
25 —	0			1890	1017	
26 —	0	80	36	1160	1023	Le malade se sent bien.
27 —	0			1400	1022	Le malade se sentait mieux et son état s'améliora beaucoup en quelques jours.
28 —	0			1500	1021	

Avant l'administration de la diurétine, le malade avait pris de la teinture de strophantus qui n'avait produit qu'une légère augmentation dans la quantité des urines. L'œdème n'avait pas disparu et l'état général n'était pas bon.

Observation XVII

(Résumée)

Gram (*Therapeutische Monatshefte*, Janvier 1890)

Hulda H., 26 ans. Insuffisance mitrale. Infarctus pulmonaire. Stase hépatique rénale.

Dates.	Diurét.	Pouls	Respirat.	Urine	Densité	Urée.	Remarques
9	0	112	36	380	1027		Traces d'albumine
10	0	108	40	220	1027		
11	6	100	36	370	1023	6,92	Id.
12	6	116	40	650	1017	13,2	Id.
13	0	116	40	1550	1010	12,42	Id. Le malade se sent mieux.
14	0	120	36	1300	1010	10,4	Traces d'albumine.
15	0	120	36	1180	1010	10,43	Id.
16	0	116	32	1050	1010		
17	0	116	32	750	1015	12,3	Traces d'albumine.
18	0	116	34	1570	1009	13,95	

Avant l'administration de la diurétine, les mouvements respiratoires étaient plus nombreux.

On avait donné au malade de la digitale, mais sans aucun succès.

Observation XVIII

Siefert (Thèse Berlin, 1891)

Sch..., 63 ans. Artisan. Rhumatisme chronique. OEdème. Emphysème pulmonaire.

Dates	Diurét.	Pouls	Tempér. normale	Respir.	Urine	Densité
1	0	72	—	16	1000	1015
2	0	72	—	17	1000	1015
3	0	76	—	16	1100	1015
4	6	72	—	—	1000	1015
5	6	72	—	—	2800	1014
6	5	76	—	—	3200	1012
7	0	76	—	—		
8	0	76	—	—	2400	1014
9	0	72	—	—	1800	1015
10	0	72	—	—	1600	1015
11	6	72	—	—	1100	1017
12	0	72	—	—	2900	1013
13	3	—	—	—	2600	1013
14	0	—	—	—	2400	1013
15	0	—	—	—	2400	1013
16	0	—	—	—	1900	1014
17	0	—	—	—	1200	1016
18	0	—	—	—	1200	1015

Sous l'influence de la diurétine, l'œdème diminue et l'état général du malade est bon.

Observation XIX

Siefert (Thèse Berlin, 1891).

S..., 18 ans, artisan. Polyarthrite aiguë. Endocardite. Insuffisance mitrale. OEdème.

Dates	Diurét.	Pouls	Tempér.	Urine	Densité	Remarques
1	0	124	38,3	500	1015	
2	0	112	38	500	1030	Digitale et salicylate de Na.
3	0	120	37,5	700	1020	Idem
4	0	112	38,2	900	1026	Idem

Dates	Diurétique	Pouls	Tempér.	Urine	Densité	Suppression de la digitale
5	0	96	37,6	1000	1026	
6	0	96	38,8	1100	1021	
7	0	100	37,5	500	1023	
8	5	112	38	500	1025	
9	6	112	37,6	900	1025	
10	6	96	37,4	1400	1025	
11	6	100	37,6	1400	1020	
12	0	104	36,8	1200	1024	
13	0	96	36,9	1100	1005	
14	0	108	36,6	2000	1015	
15	0	96	36,1	2300	1015	

L'œdème n'est pas influencé par la digitale, tandis qu'il diminue considérablement sous l'influence de la diurétique.

Observation XX

Siefert (Thèse Berlin, 1891).

P., 13 ans. Fils d'artisan. Insuffisance mitrale. Dilatation des ventricules.

Dates	Diurétique	Pouls	Tempér.	Respirat.	Urine	Densité
14 août	0	84	normale	16	800	1018
15 —	0	84	—	18	700	1018
16 —	3	84	—	16	400	1018
17 —	3	84	—	16	1200	1020
18 —	0	86	—	16	1400	1020
19 —	0	84	—	17	600	1016
20 —	0	88	—	16	450	1015
21 —	0	84	—	16	400	1016
22 —	0	84	—	16	500	1015

Le malade se plaint de nausées et d'étourdissements après l'administration de la diurétine.

On a employé ici la diurétine, sans qu'il y eût de l'œdème préexistant.

Observation XXI

Siefert (Thèse Berlin, 1891)

H.... 23 ans, menuisier. Insuffisance mitrale et aortique
Néphrite parenchymateuse. Œdème. Hydrothorax. Dyspnée.

Dates	Diurét.	Pouls	Temp. normale	Respir.	Urine	Densité	Remarques
15 août	0	92	—	26	600	1025	0,15 albumine
16 —	0	92	—	26	400	1007	
17 —	0	96	—	28	300	1027	
18 —	0	100	—	30	550	1022	
19 —	0	100	—	28	600	1021	
20 —	0	102	—	26	500	1025	
21 —	0	102	—	26	600	1024	
22 —	0	102	—	28	700	1022	
23 —	0	96	—	30	600	1023	
24 —	0	96	—	30	500	1023	
25 —	6	96	—	28	600	1023	
26 —	4	100	—	28	500	1020	
27 —	6	100	—	28	400	1020	

L'œdème ne varie pas. Le malade sort et l'on ne peut suivre ainsi les effets du traitement.

Observation XXII

Siefart (Thèse Berlin, 1891).

L..., 42 ans. Serrurier. Phtisie pulmonaire. OEdème.

Dates	Diurét.	Pouls	Temp. normale	Resp.	Urine	Densité	Remarques
5 août	0	80	—	16	1800	1014	Léger oedème des malléoles, sur- tout le soir
6 —	0	78	—	16	1000	1015	
7 —	0	72	—	16	1000	1015	
8 —	0	72	—	16	1500	1014	
9 —	6	76	—	16	1600	1014	Le malade se plaint de nausées et d'étourdisse- ments.
10 —	4	72	—	17	2600	1013	
11 —	4	72	—	17	2700	1013	
12 —	4	76	—	17	2600	1015	
13 —	0	76	—	17	2600	1015	
14 —	0	72	—	16	2400	1014	Le malade se trouve bien
15 —	0	72	—	16	1800	1015	

L'œdème disparaît petit à petit.

Observation XXIII

Theodor Geisler (*Berl. Klin. Wochenschrift*, 1891-28)

Sch., 34 ans. Insuffisance aortique. Néphrite chronique.

Dates	Diurétine	Pouls	Tension	Urine	Densité
1	0	92	155	600	1021
2	0	96	155	630	1024
3	0	92	143	600	1026
4	0	80	135	500	1027
5	6	84	175	750	1026

Dates	Diurétine	Pouls	Tension	Urine	Densité
6	4	88	180	950	1022
7	4	84	205	1670	1015
8	4	92	205	1970	1014
9	0	92	205	1850	1016
10	0	96	205	1100	1018
11	0	84	180	950	1020
12	0	84	180	860	1021

Le malade était arrivé avec un œdème généralisé, de l'essoufflement et de l'ascite.

On remarque une augmentation de la quantité d'urine, mais l'effet obtenu n'est pas meilleur que celui qu'on aurait pu attendre en donnant un médicament cardiaque ordinaire, la digitale, par exemple.

Observation XXIV

Theodor Geisler (*Berl. Klin. Wochenschrift*, 1891-28)

F..., 35 ans ; insuffisance mitrale. Œdème généralisé. Ascite.

Dates	Diurétine	Pouls	Tension	Urine	Densité
1	0	96	135	500	1023
2	0	80	130	480	1023
3	0	80	150	300	1025
4	0	70	145	540	1025
5	6	80	150	1280	1021
6	4	88	180	1950	1014
7	4	88	150	2850	1011
8	4	88	155	3000	1013
9	0	80	140	2560	1012
10	0	88	125	1450	1015
11	0	88	130	1130	1020
12	0	88	130	1050	1017

Le malade avait, en outre, de la cyanose du visage et des extrémités, une arythmie très prononcée, un pouls très faible et une très grande difficulté à respirer, surtout quand il faisait des mouvements.

Après le traitement, l'œdème, ainsi que la cyanose du visage et des membres, ont entièrement disparu. Le pouls devient plus plein et plus régulier. Le sujet, qui, à cause de sa difficulté à respirer, pouvait à peine faire quelques pas, se promène maintenant facilement.

Observation XXV

Theodor Geisler (*Berl. Klin. Wochenschrift*, 1891-28).

Tsch., 64 ans. Bronchite et myocardite chronique. Toux, difficulté respiratoire ; œdème des membres inférieurs, cyanose, arythmie. Râles petits et nombreux.

Dates	Diuréf.	Pouls	Tension	Urine	Densité	Remarques
1	0	86	110	1200	1013	Le malade prend un litre de lait par jour, quelques morceaux de pain et deux verres de thé.
2	0	88	115	1600	1015	
3	0	86	100	1600	1017	
4	4	92	140	1600	1015	
5	4	96	175	2000	1016	
6	4	114	165	1300	1017	
7	4	112	180	1200	1020	
8	0	110	180	1150	1023	
9	0	104	170	1000	1023	
10	0	112	160	1000	1022	

Sous l'influence du traitement, l'œdème disparaît ; le malade respire un peu mieux, mais la cyanose persiste. Le pouls devient régulier, les râles diminuent progressivement. Le sommeil devint meilleur ; mais cette amélioration ne persista qu'une

semaine après l'administration du remède. Les mêmes symptômes revinrent ensuite, mais un peu diminués cependant. On remarque que, dans ce cas, où le muscle cardiaque était atteint, on n'est pas arrivé à des résultats aussi brillants que dans l'insuffisance des valvules.

Observation XXVI

Theodor Geisler (*Berl. Wochenschrift* 1891-28)

J..., 47 ans. Insuffisance aortique. Œdème, ascite.

Le malade était atteint, pendant l'expérimentation, d'une forte diarrhée ; aussi on ne put reconnaître l'influence de la diurétine sur la quantité d'urine émise, la diarrhée augmentant. Les battements cardiaques devinrent plus réguliers cependant, et la tension s'éleva de 25 pour retomber après la suppression de la médication.

Lorsque la diarrhée eut cessé, la quantité d'urine monta de 700-900 c. c. jusqu'à 2500 c. c., quoique, pendant ce temps, l'œdème eût entièrement disparu.

Observation XXVII

(Résumé)

Babcock, *New York-Journal*, 1891, p. 37-39.

B..., 62 ans. Industriel. Arythmie cardiaque. Artério-sclérose. Dilatation probable de l'aorte ascendante. Œdème.

La digitale, la caféine furent sans action. La nitro-glycérine et le nitrate de soude augmentèrent la tension artérielle et régularisèrent les bruits du cœur. L'œdème augmenta progressivement.

Le malade n'allant pas mieux, on donna de la diurétine. Le résultat fut surprenant.

La quantité d'urine augmenta de 800 cc. jusqu'à 6.000 cc. dans les 24 heures suivantes, le second jour 7.000 cc.; le troisième 4.000 cc.

L'œdème disparut ; quelques jours après, il n'y eut plus de traces d'ascite. La dyspnée disparut aussi.

Observation XXVIII

(Résumé)

Babcock, *New-York-Journal*, 1891, p. 37-39.

Mlle S..., 18 ans. Insuffisance mitrale. Œdème des extrémités.

La malade urinait 500 cc. environ en 24 heures.

On donna de la diurétine pendant 6 jours. La quantité d'urine arriva à 3 litres environ.

A la fin du sixième jour, l'œdème disparut presque tout-à-fait.

Le cœur battait plus lentement, plus fort et plus régulièrement.

Observation XXIX

(Résumée)

Kouindjy-Pomeranetz (Thèse Paris, 1890).

Antoine C., 65 ans. Marchand d'habits. Emphysème, catarrhe pulmonaire, asthme. Dilatation du cœur, athérome généralisé. Œdème pulmonaire et des membres inférieurs. Albuminurie.

Dates	Diurétine	Pouls	Respiration	Urine	Remarques
5 juillet	0	88	38	250	
6 —	0	72	34	300	0,50 feuilles de digitale
7 —	5	72	34	400	
8 —	5	84	32	2900	

Dates	Diurétine	Pouls	Respiration	Urine	
9 —	5	72	36	3850	
10 —	5	—	—	4000	Le malade se sent mieux. L'œdème a diminué considérablement.
11 —	5	80	40	2300	
12 —	5	80	40	2100	
13 —	5	80	32	1350	
14 —	0	72	28	1325	
15 —	0	84	32	500	
16 —	0	—	—	900	

Sous l'influence du traitement, le malade s'est senti soulagé, l'œdème des membres inférieurs a beaucoup diminué.

— On remarquera la coïncidence de l'abaissement du taux de l'urine avec la disparition de l'œdème.

Observation XXX

Kouindjy-Pomeranetz (Thèse Paris, 1890).

Edouard P., 55 ans, mécanicien. Artério-sclérose généralisée. Dilatation du cœur. Congestion aux bases.

Dates	Diurétine	Pouls	Respiration	Urine	Observations
8 juillet	3	—	—	1200	
9 —	3	120	32	2700	
11 —	3	120	34	2500	
12 —	3	100	36	2000	
13 —	3	100	30	2125	
14 —	3	112	28	2750	
15 —	0	—	—	1250	Le malade n'a pris que 1 litre de lait au lieu de 2 litres qu'il prenait avant.
16 —	0	—	—	2000	

Pendant la durée du traitement, le malade n'a accusé ni nausées, ni vomissements, ni diarrhée. Il se sent en général soulagé ; il est moins oppressé dans la nuit.

Observation XXXI

Résumée

Kouindjy-Pomeranetz (Thèse Paris, 1890)

Louise F..., 53 ans, blanchisseuse. Rétrécissement et insuffisance aortique. Hypertrophie du cœur.

2 juillet	0	300	Insomnie ; malade agitée. Albumine.
3 —	3	anurie	Insomnie, téguments jaunâtres.
4 —	3	250	Malade un peu soulagée.
5 —	3	200	Vomissements.
6 —	3	300	Insomnie, état général mauvais.
7 —	0	250	Devant de pareils résultats on reprend la digitale.

On avait, en effet, donné à cette malade de la digitale (macération) qui avait amené la diurèse à 2300 gr. La théobromine seule n'avait pas eu d'action.

A la reprise de la digitale, le 7 juillet, on n'obtint aucun succès et la malade mourut le 11 juillet.

A l'autopsie, on trouva des plaques d'athérome à l'aorte et à la mitrale. Le cœur gauche était considérablement hypertrophié, avec peu de dilatation. Le cœur droit était hypertrophié et très dilaté.

Foie muscade. Reins volumineux, très congestionnés, poumons congestionnés, hydrothorax considérable (2 litres).

Observation XXXII

Résumée

Kouindjy-Pomeranetz (Thèse de Paris, 1890)

X... Rhumatisme chronique. Insuffisance mitrale. OEdème. Albuminurie.

Dates	Diurétine	Urine	Remarques
12 juillet	0	500	Digitale.
13 —	0	2200	Digitale.
14 —	0	2200	Digitale.
15 —	3	1225	Suppression de la digitale.
16 —	3	850	Coliques, diarrhée.
17 —	3	600	Coliques, diarrhée.
18 —	0	1500	Digitale.

A partir de ce jour, l'urine va en progressant.

Dans ce cas, la diurétine n'a pas eu d'effets satisfaisants.

Observation XXXIII

(Personnelle. — Résumé)

Recueillié dans le service de M. le Professeur Grasset (Hôpital Suburbain)

Victorin T..., salle Fouquet, n° 24.

Athérome généralisé. Insuffisance mitrale. Aortisme. Hydrothorax à droite. OEdème généralisé. Dyspnée.

Dates	Diurét.	Pouls	Respir.	Quant.	Remarques
12 octobre	0	—	—	1000	
13 —	3	—	—	1300	Facies rouge, vultueux. Dyspnée.
14 —	3	—	—	1000	
15 —	3	—	—	1500	
16 —	3	—	—	2000	
17 —	3	—	—	2500	
18 —	3	—	—	1650	Le malade supporte très bien la diurétine et n'accuse ni céphalée, ni nausées, ni diarrhée.
19 —	3	—	—	1900	
20 —	3	—	—	1000	
21 —	3	—	—	1600	
22 —	3	—	—	1500	
23 —	3	—	—	950	

Dates	Diurétine	Pouls	Respir.	Quant.	Remarques
24 —	3	96	26	900	
25 —	3	112	32	800	L'œdème devient énorme, lymphangitique.
26 —	3	112	32	600	Teinte subictérique très prononcée des conjonctives.
27 —	3	80	32	600	
28 —	3	96	32	450	
31 —	3	100	36	400	

Dans cette observation on peut remarquer l'action diurétique de la diurétine, action qui ne s'est pas maintenue longtemps. En effet, malgré l'administration continue de la diurétine, la quantité d'urine va en diminuant de jour en jour et l'œdème continue à augmenter.

Nous n'avons obtenu, en somme, qu'une amélioration passagère.

La digitale avait d'ailleurs produit chez ce malade à peu près les mêmes effets.

Aussi, le 1^{er} novembre, on supprime la diurétine et on fait un lavement contenant 1 gr. 50 de caféine, sans plus de succès.

Le malade meurt en asystolie le 6 novembre.

A l'autopsie, nous trouvons un cœur énorme. Le tissu en est dur, les piliers ont absolument l'aspect de masses tendineuses impossibles à déchirer. A la coupe, on aperçoit des îlots de sclérose sur le tissu du cœur.

Les valvules ne sont pas insuffisantes, mais aussi bien à la mitrale qu'à l'aorte, on trouve des lésions athéromateuses prononcées, de véritables pierres. L'aorte est également dilatée en masse.

Le poumon droit, comprimé depuis plusieurs mois par l'épanchement, est ramassé contre son hile et réduit dans une coque scléreuse au volume d'une orange. A l'ouverture du thorax, on voit s'écouler 10 litres environ d'un liquide jaune citrin.

On comprend facilement qu'avec des lésions si prononcées tous les diurétiques administrés aient échoué. La diurétine, qui paraissait, au début, donner d'assez bons résultats, a cessé bientôt d'agir sur cet organisme sclérosé et baignant dans une masse considérable de liquide.

Observation XXXIV

(Personnelle. Résumé)

Recueilli dans le service de M. le professeur Grasset (Hôpital Suburbain)

Alicia C., salle Achard-Espéronnier, n° 6.

Endocardite mitrale en asystolie ; foie cardiaque atrophique. OEdème des membres inférieurs. Ascite légère. Dyspnée. Traces d'albumine.

Dates	Diurétine	Pouls	Respirat.	Urine	Densité
24 octobre	3	100	36	800	1012
25 —	3	100	40	800	—
26 —	0	104	43	700	1027
27 —	0	120	40	1200	—
28 —	0	120	36	1500	—
29 —	0	120	44	1000	—
30 —	0	132	52	750	—
31 —	0	128	52	600	1027

Dans ce cas, la diurétine n'a pas eu d'action. Nous n'avions pas été plus heureux avec la digitaline, d'ailleurs.

On donne alors de l'iodure de caféine, qui augmente momentanément la diurèse.

Cette amélioration passagère ne se maintient pas et la quantité d'urine va en diminuant de jour en jour, en même temps que tous les symptômes s'aggravent.

En résumant les résultats obtenus dans les observations qui

précédent, nous pouvons dire que la diurétine agit surtout favorablement, dans les cas d'insuffisance valvulaire, avec œdème.

Mais, dans les cas de lésions organiques telles que : endocardites, myocardites, péricardites, etc., la diurétine est sans action.

Quand les lésions de l'appareil circulatoire sont accompagnées d'ascite, cette ascite n'est presque pas diminuée.

AFFECTIONS RÉNALES

Observation XXXV

Extraite du *Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique* (Masius 1891).

X..., 59 ans, artério-sclérose. Hypertrophie du cœur avec dilatation. Néphrite chronique. OEdème généralisé avec bouffissure de la face. Hydrothorax gauche modéré.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
15 mars	0	104 Faible, irrég.	800	D = 1028. — Dyspnée. Oppression
16 —	8	108	2500	
17 —	8	104	2800	D = 1021. — Oppression disparue.
18 —	8	96	2600	
19 —	8	100	3000	1 gr. albumine par litre.
20 —	8	96	2900	
21 —	8	92 Régul., égal	2800	L'œdème diminue.
22 —	8	98	3000	
23 —	8	84	3200	
24 —	5	92	3000	
25 —	5	100	2800	Plus d'un gr. d'albumine par litre.
26 —	5	—	2900	Bien-être. Plus d'œd.

Le pouls n'était influencé que secondairement, comme dans

la majorité des observations qui précèdent. L'albumine, qui au début était de 3 gr. par litre, persiste dans l'urine. Plus tard, on se contenta de faire prendre au malade régulièrement, deux jours de suite par semaine, 7 gr. de diurétine. De cette façon, on parvint à maintenir la diurèse relativement élevée et à prévenir le retour de l'œdème et de la dyspnée.

Observation XXXVI

Extraite du *Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique* (Masius, 1891)

Marie M..., 15 ans, ouvrière de fabrique. Néphrite aiguë. Anasarque.

Les urines sont rares (moins de 500 gram.) fortement albumineuses. On administre successivement la digitale, le salicylate de soude et de caféine, la diurétine, mais sans obtenir le moindre changement ni dans la diurèse, ni dans les symptômes que présente la malade. Enfin, la décoction de quinquina avec acétate de potassium (6 gram. *pro die*) provoque une diurèse abondante et, en six jours, l'œdème a disparu. Il n'existe plus que des traces d'albumine.

Observation XXXVII

Extraite du *Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique* (Masius, 1891)

Joseph D..., 48 ans, maçon. Œdème considérable. Néphrite.

Les urines, émises à la quantité de 1,500 à 1,700 c. c. par jour, contiennent 9 à 10 gram. d'albumine par litre ; le cœur n'est pas malade.

La diurétine a été administrée pendant cinq jours aux doses croissantes de 5 à 7 gram. ; la diurèse s'est à peine élevée de 200 gram. La décoction de quinquina avec acétate de potas-

sium a eu des effets diurétiques plus marqués : sous son influence, le malade rendait 2,000 à 2,500 gram. par jour ; le cinquième jour de son administration, on rendit la diurétine, qui ne put conserver les effets obtenus par l'acétate de potassium ; la digitale n'eut pas plus de succès. Dans la suite, on recourut plusieurs fois successivement aux mêmes médicaments, et chaque fois l'acétate de potassium, avec décoction de quinquina, l'emporta par ses propriétés diurétiques. On dut néanmoins, à différentes reprises, recourir aux mouchetures et aux tubes de Southey.

Observation XXXVIII

Extraite du *Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique* (Masius 1891).

D. François, 49 ans, houilleur. Néphrite. OEdème généralisé.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
23 sept.	0	80	1600	2 à 3 gr. albumine par 1000 cc.
24 —	5	—	2000	
25 —	5	80	1800	
26 —	5	—	2000	
27 —	5	—	3200	L'œdème diminue
28 —	5	84	3700	La quantité d'alb. reste à peu près la même dans les 24 h.
29 —	5	—	3500	
30 —	—	—	3100	Plus d'œdème.
1 oct.	—	—	3000	
2 —	—	—	3000	
5 —	—	—	1680	

Le pouls n'a pas été sensiblement influencé. Pour éloigner toute cause d'erreur, ce malade, comme les autres d'ailleurs, avait été soumis pendant quelques jours au repos du lit, au régime lacté, avant de commencer la médication.

Nous ferons remarquer que jamais la proportion d'albumine n'a été augmentée.

Observation XXXIX

(Résumée)

- Hoffmann (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.* 1890-28-1).

Heinrich Rinsche, 50 ans, graveur sur cuivre. Néphrite interstitielle chronique, hypertrophie et dilatation du cœur. OEdème. Ascite.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Urine	Densité
6 juin	5	92	36,4	1900	1014
7 —	5	98	37,6	3600	1013
8 —	5	100	36,8	3900	1011
9 —	5	100	36,6	6000	1010
10 —	5	96	36,8	5400	1010
11 —	5	88	36,5	4000	1010
12 —	0	82	36,3	3800	1010
13 —	0	88	36,3	3500	1012
14 —	0	86	36,9	2000	1015

Chez ce malade, la diurétine a produit des résultats splendides, puisque, en peu de temps, la diurèse augmenta et soulagea le malade.

L'œdème, qui était très prononcé, disparut complètement et le pouls devint plus régulier et plus fort.

Mais ici encore on a eu le retour de l'ascite après la suppression de la diurétine.

Observation XL

Siefert (Thèse de Berlin, 1891.)

M ..., 62 ans, tireur de bière. Néphrite chronique. Hypertrophie et dilatation du cœur. Pouls irrégulier. Ascite. Hydrothorax. OEdème. Dyspnée.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Respiration	Urine	Densité
1	0	104	36,5	28	400	1015
2	6	106	36,2	28	500	1015
3	6	108	36,2	28	800	1025
4	6	106	36,3	26	700	1020
5	6	96	36,7	28	2400	1010
6	0	96	36,8	28	3800	1010
7	0	104	36,6	28	3600	1015
8	0	96	36,4	28	2400	1025
9	0	88	36,5	28	500	1026

Le malade mourut le 9, au milieu d'une crise d'urémie et à la suite d'un œdème aigu des poumons.

Sous l'influence du traitement, l'œdème, la dyspnée et l'ascite avaient un peu diminué.

Observation XLI

Siefert (Thèse de Berlin, 1891.)

H., 31 ans, commerçant. Phthisie pulmonaire et laryngite. Néphrite amyloïde. OEdème. Dyspnée. Ascite. Hydrothorax.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Respiration	Urine	Densité	Remarques
15 août	6	104	normale	18	400	1020	6,5‰ album.
16 —	6	100	—	18	400	1020	Le malade se sent mieux.
17 —	6	104	—	17	900	1021	
18 —	6	104	—	18	1000	1020	Un peu de céphalée, nausées, manque d'ap.
19 —	0	120	—	17	1100	1021	L'œd. augm. de jour en jour; on sup. la diurét.
20 —	0	96	—	17	1100	1020	Inf. de digitale.
21 —	0	100	—	18	900	1021	
22 —	0	96	—	18	1100	1021	L'œd. ne varie pas. L'appétit aug. pet. à pet.
23 —	0	96	—	17	1600	1005	
24 —	0	96	—	18	2300	1005	Inf. digitale.
25 —	0	96	—	18	2400	1005	
26 —	0	96	—	18	2000	1010	L'œdème dim.
27 —	0	96	—	17	1200	1014	L'œd. rev. On sup. la digitale.
28 —	0	100	—	18	1200	1014	Nit.-glycérine.
29 —	0	100	—	18	1700	1015	Adonis vernal. oxym. scillit.
30 —	0	88	—	18	1800	1010	Meilleur appétit.
31 —	0	96	—	18	2000	1010	

Dans ce cas, les autres diurétiques eurent plus d'action que la diurétine. L'œdème diminua un peu et la quantité d'urine augmenta.

Observation XLII

Siefert (Thèse de Berlin, 1891.)

B., 44 ans, artisan. Néphrite parenchymateuse. OEdème. Pouls rapide et irrégulier.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Respiration	Urine	Densité	Remarques
25 août	0	90	normale	28	1800	1016	0,4 ‰ album.
26 —	6	90	—	28	1600	1018	
27 —	6	88	—	28	1600	1016	Le malade se sent mieux.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Respir.	Urine	Densité	Remarques
28 —	6	96	—	28	1800	1016	
29 —	6	71	—	28	2000	1012	
30 —	0	81	—	32	2200	1015	Le pouls est sans chang.
31 —	0	88	—	32	2100	1016	
1 sept.	0	80	—	32	2000	1015	
2 —	0	72	—	28	2000	1012	
3 —	0	80	—	32	1900	1016	

L'œdème commença à diminuer le 29 août pour disparaître le 1^{er} septembre.

On donna dans la suite de la digitale et de l'oxymel scillitique. La quantité d'urine augmenta légèrement, mais le pouls ne changea pas.

Observation XLIII

Geisler (*Berl. Klin. Wochenschrift*, 1891-28.)

A., 33 ans. Néphrite chronique. Œdème. Ascite.

Dates	Diurétine	Pouls	Tension	Urine	Densité	Remarques
1	0	75	145	1400	1023	Tempér. normale.
2	0	78	145	1450	1021	Albumine de 5 à 10 gr. p. 1000 cc.
3	0	76	150	1000	1025	
4	0	92	145	1450	1023	
5	6	72	160	1250	1026	
6	4	80	165	1300	1026	
7	1	72	180	1500	1024	
8	0	76	170	1500	1023	
9	0	68	160	1470	1024	
10	0	76	155	1350	1024	
11	0	68	135	1250	1025	

Dans ce cas, la diurétine n'eut presque pas d'action. Après

l'administration de 10 gr. du remède, la quantité d'urine augmenta jusqu'à 1500 c.c., resta un jour à ce taux et s'abaissa ensuite. La tension s'éleva de 145 à 180 pour retomber après la suppression de la diurétine.

Aucune influence sur l'albumine contenue dans l'urine.

Observation XLIV

Theodor Geisler (*Berliner Klin. Wochenschrift*, 1891, p. 420).

K..., 32 ans. Néphrite aiguë. OEdème.

Dates	Diurét.	Pouls	Tension	Urine	Densité	T.
1	0	64	170	400	1021	38,8
2	0	68	175	750	1019	37,6
3	6	60	175	1200	1018	38
4	4	64	210	1300	1020	38,7
5	4	64	215	1180	1021	38,5
6	4	64	170	1750	1015	39,3
7	0	68	160	2500	1011	38,8
8	0	100	170	1550	1019	37,4
9	0	72	170	1150	1019	37,3
10	0	68	150	2000	1016	36,7

Dans ce cas, la quantité d'albumine pour 100 diminua, mais la quantité par jour ne diminua pas. La tension s'éleva de 175 à 215. Après la suppression de la diurétine, la tension retomba.

L'oedème et les maux de tête qu'éprouvait le malade, avant l'administration de la diurétine, disparurent sous l'influence du traitement.

Observation XLV

(Résumée)

X..., néphrite parenchymateuse chronique. Anasarque généralisé.

Faible quantité d'urine. densité élevée. Grande proportion d'albumine.

Malgré l'administration de nombreux diurétiques, l'œdème augmenta et la quantité d'urine diminua.

On donna, au malade, de la diurétine ; la sécrétion urinaire augmenta immédiatement et atteignit le chiffre de 4300 c. c. en 24 heures.

Au bout de quelques jours, l'œdème avait complètement disparu et la quantité d'urine avait atteint le chiffre de 4800 c. c.

Observation XLVI

(Résumée)

Kouindjy-Pomeranetz (Thèse Paris, 1890)

Marie D., 20 ans, domestique. Rougeole.

Dates	Diurétine	Pouls	Respiration	Urine	Température
10 juillet	3	—	—	presque rien	38,4-39
11 —	3	—	—	500	38,0-38
12 —	3	—	—	600	37,6-38
13 —	3	—	—	2100	37,6-38
14 —	3	—	—	2900	37,4-38,6
15 —	0	—	—	1200	37,6-39,5
16 —	0	—	—	1500	39,0 —

La diurétine a eu dans ce cas une influence sur la diurèse, qui a augmenté.

Observation XLVII

Kouindjy-Pomeranetz (thèse Paris, 1890)

Félix H..., 35 ans. Employé à l'usine à gaz. Saturnisme. Athérome généralisé. Dyspnée. Albumine.

Le malade présente de l'œdème des malléoles, se plaint de douleurs dans les articulations. Il tousse, crache, a des hémoptysies, mais l'examen bactériologique ne décèle pas le bacille de Koch.

Les urines tombent à 600 c. c. par jour; on donne une infusion de digitale qui fait monter la quantité d'urine jusqu'à 3.400 c. c. Mais, cette polyurie affaiblissant le malade, on supprime la digitale.

Au bout de quelques jours, le malade n'urine plus que 500 c.c. Aussi on lui donne 4 gr. de diurétine et la diurèse atteint le chiffre de 800 gr., puis de 1760 gr. le troisième jour.

A ce moment, le malade se plaint de maux de tête et l'on supprime la diurétine, cause probable de la céphalée.

Dates		Diurétine	Urine	
Juillet	13	4	500	
»	14	4	800	
»	15	0	1760	
»	16	0	810	Plus de maux de tête
»	17	0	400	

Observation XLVIII

(Personnelle. — Résumée)

Recueillie dans le service de M. le professeur Grasset (Hôpital Suburbain)

Hélène M..., salle Achard-Espéronnier, n° 5.

Néoplasie du sein récidivée avec généralisation viscérale.
Dyspnée, névralgie symptomatique.

La malade souffre horriblement, urine très peu et ne supporte aucun médicament administré par la bouche.

Aussi lui ordonne-t-on deux lavements contenant chacun 3 gr. de diurétine dans 30 gr. d'eau.

La quantité d'urine, qui était, avant le lavement, de 450 cc. parut s'élever à 500 cc. environ.

Comme le lavement ne fut administré qu'une seule fois, et comme, d'autre part, la quantité d'urine s'éleva fort peu, on ne peut tirer aucune conclusion de cette observation.

La malade était, d'ailleurs, arrivée à la dernière limite de sa maladie.

Quand l'épithélium rénal n'est pas profondément atteint, on constate une action plutôt favorable de la diurétine; la diurèse augmente, l'œdème et la dyspnée diminuent.

Mais, lorsque les éléments sécréteurs sont profondément altérés par une néphrite passée à la chronicité, la diurétine n'élève pas la diurèse, ou bien son action n'est que passagère.

EPANCHEMENTS DE NATURE INFLAMMATOIRE

Observation XLIX

Extraite du Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique
(1891, p. 748 — Masius)

S. Suzanne, 33 ans. Pleurésie avec épanchement assez considérable à droite.

Dates	Diurétine	Pouls	Urine	Remarques
15 Août	0	108	900	0,50 digitale.
16 —	0	108	900	Id.
17 —	5	96	1000	
18 —	5	100	1100	
19 —	5	92	1000	
20 —	5	92	950	Signes stationnaires.

Le strophanthus, le salicylate de soude et de caféine, l'acétate de potassium, échouèrent également, et l'on dut recourir à la thoracentèse.

Dans d'autres cas de pleurésie séro-fibrineuse, la sécrétion urinaire n'a pas été non plus activée sensiblement par la diurétine.

Observation L

A. Hoffmann (*Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, Leipzig, 1890-91, t. XXVIII, p. 1)

Karl K..., 32 ans, boulanger. Pleurésie exsudative droite post-grippale.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Urine	Densité
12 janv.	0	74	36°9	200	1026
13 —	5	86	37°	500	1026
14 —	5	86	36°8	1800	1015
15 —	0	110	36°5	1750	1017

Pendant sa convalescence, le malade avait, à droite, quatre travers de doigt de haut d'exsudat.

Le 15 janvier, l'essoufflement a presque tout à fait disparu. Le sujet se trouve bien et sort d'après son désir.

L'épanchement disparaît en peu de temps.

Observation LI.

Babcock *New-York med. jour.* Juin, 1891.

X..., 61 ans. Pleurésie avec léger épanchement gauche. Artério-sclérose généralisée. OEdème des membres inférieurs. Albumine dans l'urine.

Quoiqu'on donnât de la digitale, l'œdème augmentait et l'on administra 3 grammes de diurétine. Pas d'influence sur la quantité d'urine. On augmenta la quantité de diurétine jusqu'à 6 grammes par jour et l'on atteignit 1.000 cc. d'urine.

Observation LII

(Personnelle.-Résumée)

Recueillie dans le service de M. le professeur Grasset (Hôpital Suburbain)

Joseph C., maréchal-ferrant, 49 ans. Salle Fouquet, n° 3. Pleurésie avec épanchement.

Dates	Diurétine	Pouls	Respiration	Urine	Remarques
6 Novembre	3	80	24	1000	
7 —	3	76	28	1100	
8 —	3	84	24	1000	
9 —	1	72	28	1000	Le malade n'a pris que 1 gr. de diurétine au- jourd'hui.
10 —	3	72	24	900	
11 —	3	76	28	2600	
12 —	3	72	24	2200	
13 —	3	72	24	1900	
14 —	0	76	24	2600	
15 —	0	72	24	2700	
16 —	0	—	—	1800	
17 —	0	88	28	1150	On applique un vési- catoire 12/10.
18 —	0	—	—	1600	
19 —	0	—	—	2200	

L'action de la diurétine a été très faible et peu nette. Nous avons constaté cependant une légère diminution de l'épanchement, qui coïncide avec l'administration de la diurétine.

Le 11 et le 12 novembre, on pouvait considérer l'augmentation de l'urine comme étant due à la diurétine.

Comme nous le montrent les quatre observations ci-dessus, la diurétine agit très peu sur les épanchements de nature inflammatoire. La quantité d'urine augmente légèrement, mais l'épanchement reste stationnaire.

Dans notre observation personnelle, nous remarquons cependant une légère diminution de l'épanchement. L'épanchement tendant plutôt à diminuer au moment du traitement, le résultat favorable obtenu dans ce cas ne peut être érigé en loi générale.

ASCITE

Observation LIII

Extraite du *Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique*
(1891, p. 749. — Masius).

Homme, 26 ans. Cirrhose hépatique mixte. Ascite considérable. Œdème léger des membres inférieurs.

Le calomel, administré à la dose de 0 gr. 20, trois fois par jour, pendant trois jours, et la caféine (six prises de 1 gr. 25 par jour), pendant 12 jours, n'avaient donné aucun résultat, la diurèse restant de 500 à 600 gr. en moyenne par jour, à part les trois derniers jours de l'administration du salicylate de soude et de caféine, où elle arriva à 4.000 gr. en moyenne. On donne la diurétine en commençant par 6 gr., la diurèse étant de 4.200 gr. environ. Le médicament fut continué pendant cinq jours, sans aucun succès.

Masius a encore administré la diurétine dans un cas d'ascite non compliquée d'œdème, chez un jeune homme de 19 ans, houleux, ascite probablement d'origine tuberculeuse. Le médicament n'a eu aucun effet notable sur la diurèse.

Chez deux malades atteints de cirrhose atrophique avec ascite considérable, qui avait nécessité la paracentèse, aucun résultat n'a été obtenu par l'emploi de la diurétine.

Observation LIV

A. Hoffmann (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmac.*, 1890-28-1).

Barnabas Butz, 60 ans, commissionnaire.

Cirrhose hépatique. Néphrite interstitielle et parenchymateuse chronique. Hypertrophie et dilatation du cœur. Artériosclérose.

Dates	Diurétine	Pouls	Tempér.	Urine	Densité
16 mai	0	77	36,5	300	1020
17 —	0	78	36,8	800	1013
18 —	0	82	36,7	600	1012
19 —	5	86	36,9	900	1011
20 —	5	86	36,8	1000	1010
21 —	5	84	36,6	1700	1010
22 —	5	84	36,7	1600	1010
23 —	0	89	36,4	1700	1009

Le malade était arrivé le 12 mai avec un œdème très développé aux membres inférieurs et remontant jusqu'à la poitrine et atteignant les membres supérieurs.

A l'examen, on constatait de l'ascite, un foie atrophié, une rate hypertrophiée.

Sous l'influence du traitement, la diurèse augmenta, l'œdème diminua et le pouls devint plus fort. Mais, dans l'après-midi du 23 mai, le malade éprouva un frisson et mourut d'une pneumonie.

ASCITE

Observation LIII

Extraite du *Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique*
(1891, p. 749. — Masius).

Homme, 26 ans. Cirrhose hépatique mixte. Ascite considérable. Œdème léger des membres inférieurs.

Le calomel, administré à la dose de 0 gr. 20, trois fois par jour, pendant trois jours, et la caféine (six prises de 1 gr. 25 par jour), pendant 12 jours, n'avaient donné aucun résultat, la diurèse restant de 500 à 600 gr. en moyenne par jour, à part les trois derniers jours de l'administration du salicylate de soude et de caféine, où elle arriva à 4.000 gr. en moyenne. On donne la diurétine en commençant par 6 gr., la diurèse étant de 1.200 gr. environ. Le médicament fut continué pendant cinq jours, sans aucun succès.

Masius a encore administré la diurétine dans un cas d'ascite non compliquée d'œdème, chez un jeune homme de 19 ans, houleux, ascite probablement d'origine tuberculeuse. Le médicament n'a eu aucun effet notable sur la diurèse.

Chez deux malades atteints de cirrhose atrophique avec ascite considérable, qui avait nécessité la paracentèse, aucun résultat n'a été obtenu par l'emploi de la diurétine.

Observation LIV

A. Hoffmann (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.*, 1890-28-1).

Barnabas Butz, 60 ans, commissionnaire.

Cirrhose hépatique. Néphrite interstitielle et parenchymateuse chronique. Hypertrophie et dilatation du cœur. Artériosclérose.

Dates	Diurétine	Pouls	Tempér.	Urine	Densité
16 mai	0	77	36,5	300	1020
17 —	0	78	36,8	800	1013
18 —	0	82	36,7	600	1012
19 —	5	86	36,9	900	1011
20 —	5	86	36,8	1000	1010
21 —	5	84	36,6	1700	1010
22 —	5	84	36,7	1600	1010
23 —	0	89	36,4	1700	1009

Le malade était arrivé le 12 mai avec un œdème très développé aux membres inférieurs et remontant jusqu'à la poitrine et atteignant les membres supérieurs.

A l'examen, on constatait de l'ascite, un foie atrophié, une rate hypertrophiée.

Sous l'influence du traitement, la diurèse augmenta, l'œdème diminua et le pouls devint plus fort. Mais, dans l'après-midi du 23 mai, le malade éprouva un frisson et mourut d'une pneumonie.

Observation LV

Siefert (Thèse Berlin, 1890)

Scr..., 40 ans. Cordonnier. Cirrhose hépatique. Ascite
Néphrite parenchymateuse chronique OEdème.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Urine	Densité
23 oct.	0	90	37	250	1017
25 —	0	92	36,6	500	1017
26 —	0	90	36,3	650	1008
27 —	0	90	37,4	550	1015
28 —	0	94	37	900	1015
29 —	0	90	36,9	650	1018
2 nov.	0	88	37,7	550	1018
3 —	0	90	37	550	1015
4 —	0	92	37,3	500	1015
5 —	0	90	38,1	550	1015
6 —	0	90	37	500	1015
7 —	0	94	38,6	700	1017
8 —	6	90	37	430	1021
9 —	6	94	37,1	650	1013
10 —	6	94	36,9	800	1015
11 —	0	90	37,2	750	1015
12 —	0	94	37,1	800	1016

Des infusions d'Adonis vernalis avaient fait diminuer quelque peu l'œdème. Sous l'influence de la diurétine, l'œdème diminue davantage, le malade se sent mieux, mais l'ascite ne bouge pas.

Observation LVI

Siefert (Thèse Berlin, 1890)

S., 35 ans, artisan. Cirrhose hépatique. Ascite. Ictère léger.

Dates	Diurétine	Pouls	Température	Respiration	Urine	Densité
30 août	6	80	normale	20	1100	1009
31 —	6	90	—	22	900	1020
1 sept.	0	80	—	20	1950	1017
2 —	0	80	—	20	2000	1013
3 —	6	80	—	22	1300	1017
4 —	0	100	—	20	2700	1013
5 —	0	90	—	22	2300	1010
6 —	0	94	—	22	1500	1013
7 —	0	96	—	20	1600	1010
8 —	0	102	—	20	1250	1015
9 —	0	90	—	20	1500	1012
10 —	0	90	—	20	1500	1015

Après l'administration de la diurétine, le malade se sent mieux, mais l'ascite n'éprouve pas de changement.

Observation LVII

Siefert (Thèse Berlin, 1890)

R., 37 ans. Tailleur. Cirrhose hépatique. Ascite. OEdème. Hydrothorax.

Observation LX

(Personnelle. — Résumée)

Recueillie dans le service de M. le professeur Grasset (Hôpital Suburbain)

Jean Ch., réserviste, 32 ans. Salle Martin-Tisson. Dothiénenthérie à début palustre. Lymphangite tronculaire. Phlébite double des membres inférieurs. OEdème généralisé.

Dates	Diurétine	Pouls	Respiration	Urine	Densité
26 Octobre 1899	3	92	24	3500	
27 —	3	84	32	3600	1007
28 —	3	80	20	3900	1008
29 —	3	80	24	3500	1006
30 —	3	80	24	3000	
31 —	3	84	24	4100	
1 novembre	3	88	24	4200	
2 —	3	92	28	3500	
3 —	3	83	24	4000	
4 —	0	80	20	6500	
5 —	0	80	24	4000	

Sous l'influence de la diurétine, la quantité d'urine est augmentée, mais légèrement au début. Elle atteint le chiffre de 6500 cc. le 4 novembre, pour retomber à 4000 cc. après la suppression du médicament.

L'œdème diminue progressivement et assez rapidement pendant l'administration de la diurétine. Après la suppression de la diurétine, la diminution de l'œdème est moins considérable.

Dans les sept observations précédentes de cirrhose atrophique, nous constatons le peu d'action de la diurétine.

Dans quelques cas, l'œdème a paru diminuer quelque peu, la diurèse s'est légèrement élevée, mais jamais l'ascite n'a disparu.

Notre observation personnelle confirme les résultats des auteurs.

La dernière observation qui concerne un cas de phlébite double avec œdème généralisé, montre l'action favorable de la diurétine. Sous l'influence du traitement, la diurèse augmente et l'œdème diminue rapidement.

CONCLUSIONS

Voici, résumées, les conclusions que nous croyons pouvoir tirer de notre travail :

1° La diurétine est une combinaison peu stable de théobromine sodée et de salicylate de soude ;

2° Cette diurétine peut être administrée à la dose de 4 à 8 grammes par jour. La dose moyenne que nous avons adoptée est celle de 3 à 4 grammes ;

3° On peut formuler la diurétine en cachets ou bien en solution additionnée de sirops et produits aromatiques, tels que l'eau de menthe ;

4° En ingestion, la diurétine n'est pas toxique ; elle est préférable à la théobromine qui produit, très souvent, de la céphalée, des nausées et même des vomissements ;

5° La diurétine amène quelquefois un léger état diarrhéique, le plus souvent sans coliques ;

6° Ce diurétique augmente faiblement la diurèse chez l'homme sain et agit comme un vrai diurétique ;

7° Dans les cardiopathies fonctionnelles, la diurétine a une action favorable ;

Dans les cardiopathies organiques, elle a une action bien moins nette.

8^o Dans les lésions rénales, on observe quelquefois une amélioration. Cela se produit lorsque l'épithélium rénal n'est pas trop profondément atteint;

9^o Les épanchements de nature inflammatoire, l'ascite, ne sont pas ou presque pas influencés par la diurétine;

10^o L'œdème diminue quelquefois rapidement à la suite du traitement à la diurétine.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 14 décembre 1899.
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil
de l'Université,
A. SABATIER.

VU ET APPROUVÉ
Montpellier, le 14 décembre 1899.
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
HAMELIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Auteurs

- ALDABALDE. — Voir : Valle y Aldabalde.
- ANCONA (G.). — Contributo allo studio dell'azione della diuretica. — Riv. veneta di sc. med., Venezia, 1893, XIX, 247-252.
- ANDOUARD. — Traité de pharmacie.
- ASKANAZY. — Klinisches über Diuretin. — Deustches Arch. f. Klin. med., Leipz., 1895, LVI, 209-230.
- BABCOCK (R.-H.). — The remarkable effects of diuretin in remowing dropsy. — N. York M. J., 1891, 37-39.
- CHEMELNICKU (Hermann). — Ueber Diuretin (Würzburg), Leipz., 1891, E. Stephan, 35 p.
- CHOUPPE. — De la théobromine et de ses propriétés diurétiques. Les nouveaux remèdes, t. VI, p. 186.
- COHNSTEIN (W). — Berl. Klin. Wochnschrift, 91, n° 4, p. 91-93.
- CRINON. — Revue des médicaments nouveaux, 1892, p. 159.
- DEMME (R.). — Zur Kenntniss der Diuretinwirkung im Kindesalter. — Klin. Mitth. a. d. Geb. d. kindelh. der Jenner'sch Kindersp. in Bern, 1891, 62-72.
- Ueber die therapeutische Anwendung des Diuretin in Kindesalter. — Wien. med. Bl., 1892, XV, 312-315.
- DROZDOVSKY (P.-J.). — Bolnitchm Gaz. Botkina, 1891, n° 22, p. 561-568 ; n° 24, p. 622-625 ; n° 25, p. 646-649 ; n° 27, p. 694-702.
- ECKENROTH. — Die quantitative Bestimmung des Theobromins im Natr. Theobromin Natr. salicyl. (Diuretin). — Pharm. Zeitung, XXXV, p. 707, 1890.

- FRANK (E.). — Ueber die therapeutische Wirksamkeit des Diuretin. — Prag. med. Wehnschr., XVII, 123-137.
- GEISLER (Ch.). — Ueber die therapeutische Wirkung des Diuretin. — Berl. Klin. Wehnschr., 1891, XXVIII, 363-420.
- GENERSICH (G.). — Ueber die Wirkung des Diuretin-Knoll. — Transl. from ; Orvos-termeszettud. Ertésito, 1892, XXVIII, 1243.
- GHILLANY. — Rndschr., 1891, p. 910.
- GRAM. — The Lancet, 4 janvier 1890.
- HARE (H.-A.). — Clinical notes on sodio-salicylate of theobromine, or diuretin. — Therap. Gaz. Detroit, 1892, 3 s., VIII, 164-166.
- HERRICK (B.). — Journ. med. Associat., 11 mars 1893.
- HOFFMANN (A.). — Ueber die therapeutische Anwendung des Diuretin (Theobrominatrium-Natriumsalicylat). — Arch. f. exper. Path. und Pharmakol., Leipz., 1890-91, XXVIII, 1-31.
- HÖHN. — Ueber unangenehme Nebenwirkungen des Diuretins. — Wiener med. Wochens, n° 34, p. 1420, 1893.
- KEYES (E.-L.). — Note upon a possible service to be expected from diuretin in genito-urinary surgery. Med. News, Phila., 1891, IX, 505-507. — Journ. of cut. and gen. urin. dis., novembre 1891.
- KOINDJY-POMERANETZ. — Valeur diurétique de la théobromine. — Thèse de Paris, 1889-1890, n° 383.
- KRESS. — Wirkungen des Diuretin. — München med. Wehnschr., 1891, XXXVIII, 663-667.
- LAGANA (D.). — Sull'applicazione terapica della diuretina. — Riv. clin. e terap., Napoli, 1891, XIII, 673-680.
- LAMBERT (A.). — Sur la diurétine. — Journal de pharmacie et de chimie, t. XXII, 5^e série, p. 346.
- MAIN (E.). — Nouveaux médicaments (de la diurétine, action physiologique et thérapeutique). — Bull. gén. de thérapeut. médicale et chirurgicale. Paris, 1893, CXXV, 299-312.
- MARETTE. — Recherches sur la solubilité de la théobromine et sur un nouveau médicament, la diurétine. — Journal de pharmacie et de chimie (5), XXII, 159.
- MASIUS. — Etude thérapeutique sur la diurétine. — Bull. Acad. roy. de méd. de Belg., Brux., 1891, 4 s., VIII, 164-166.
- MASSALONGO (R.) et SILVESTRI (T.). — Della diuretina. — Riforma med., Napoli, 1893, IX, 687-690.

- NICKSTAEDT (E.). — Ueber den Klinischen Wert des Diuretin und einiger anderer Diuretica. — Nürnberg, 1891, J. Grohrock.
- PAWINSKY. — Gazeta lekarska ; Wratch, n° 13, 1893.
- PENZOLDT (F.). — Traité de pharmacologie clinique, traduit par J.-F. Heymans et J. de Lantsheere, 253.
- PFEFFER (S.). — Versuche über die Diuretin. — Centralblatt für die gesammte Therapie (août et septembre 1891).
- PHEDRAN (M.-A.). — A note on the therapeutics of diuretin. — Canad. Pract., Toronto., 1894, IX, 416-419.
- PRUNIER. — Médicaments chimiques, t. II, p. 511 et 755.
- RUGGIERI. — Rif. med., 30 novembre 1891.
- SABACHNIKOFF. — Thèse de Saint-Pétersbourg, Wratch, n° 24.
- SCHMIEDEN (W.). — Wirkung und Nebenwirkung des Diuretins. — Centralbl. f. Klin. Med., Leipz., 1891, XII, 569-583.
- SCHMIDT (B.). — Pharm. Weckblad.
- SEIBERT (A.). — Diuretin. — Med. Rev. N. Y., 1891, XI, 298.
- SIEFART (G.). — Ueber die therapeutische Wirkung des Diuretin, Berlin, 1891, O. Francke. — G. Schade.
- SIEVERS et TALLEQUIST. — Funksk läk. Handl., 1897.
- SILLINGER (F.). — Ueber die Wirkungen des Diuretin, Theobromin natrio-salicylic. — Wien. med. Wehnschr, 1893, XLIII, 1729.
- SILVESTRI (S.). — Voir : Massalongo et Silvestri.
- STANKAY (A.). — A Diuretin ertekmeghatarozasa targyaban valo belugyminiszteri leirat s ennek meltatasa. — Gyogyaszat, Budapesth, 1898, XXXVIII, 172.
- A diuretinol regyalkatarol s ennek eszeru bilyettesitajerol. Gyogyaszat, Budapesth, 1898, XXXVIII, 474-492.
- TALLEQUIST. — Voir : Sievers et Tallequist.
- TCHUDOVSKY (T.). — Wratch, n° 46, p. 1039, 1890.
- VALLE Y ALDABALDE (R.). — La Diuretina. — Rev. de med. y cirurg. pract., Madrid, 1892, XVIII, 1203.
- VULFIUS (G.). — Ueber Prüfung von Diuretine. — Pharmaceutische Centralhalle, t. XI, p. 311, 1890.
- WATSON (W.). — Practition, octobre 1891.
- ZANGGER. — Corresp.-Bl. f. schweiz. Aerzte, 1897.

Périodiques divers

- Annalen der Chemie und Pharmacie. T. LXI, p. 335.
Arch. f. exper. Path und Pharmakol., Leipz., 1890, XXXVIII, 1.
Arch. f. Klin. Med., Leipz., 1893, LVI, p. 209-230.
Berliner Klin. Wehnschr., 1891, XXVIII, p. 365, 420.
Boltnitchn. Gaz. Botkina, 1891, n° 22, p. 561-568 ; n° 24, p. 622-625 ;
n° 25, p. 646-649 ; n° 27, p. 694-702.
Brit. (the) med. Journal (supplem.) : 16 janvier 1892, p. 12.
Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique, Brux. 1891,
[4], V, p. 735-750.
Bulletin général de thérapeutique médicale et chirurgicale : T. CXVIII,
1890, p. 466 ; T. CXX, p. 139 ; CXXII, p. 219 ; CXXIV, p. 46 ;
CXXV, p. 184, 299.
Bulletin général de thérapeutique et de pharmacologie : I, p. 176.
Bulletin médical : n° 21, 1890.
Canada Pract. Toronto : 1894, XIX, 416-419.
Centralblatt für die gesammte Therapie : mai 1891, p. 315.
Centralblatt f. Klin. Med. Leipzig : 1891, XII, 569-583.
Corresp. Bl. f. schweiz., Aerzte. 1897.
Index Medicus : passim (1890-1898).
Journ. Am. med. associat. : 11 mars 1893.
Journ. of. cut. and. gen. urin. dis. : novembre 1891.
Journal de Pharmacie et de Chimie : [5], T. XXI, p. 118, 119 ; XXII,
112, 159, 346 ; XXIII, 21.
Lancet (The) : 4 janvier 1890.
Med. Rev. N. Y. : 1891, XI, 298.
Med. News. Phila. : 1891, 505-507.
Monatsch. Chem. : IV, 369.
Munch. med. Wehnschr. : 22 septembre 1891.
N.-York M. J., Leipz. : 1891, XII, 569-583.
Nouveaux remèdes : VI, 37, 186, 313 ; VII, 65, 412, 463, 465 ; VIII,
2, 4, 5, 31, 183 ; IX, 253, 407 ; X, 265 ; XII, 183, 467 ;
XIII, 575.
Pharmaceutische Centralhalle : 1897, XXXVIII, n° 27, 444.
Pharm. Zeitung : 1890, XXXV, 707.

- Pharm. Ztschrft. f. Russland : 1891, n° 44, p. 700.
Prag. med. Wehnschr. : 1892, XVII, 125-137.
Répertoire de Pharmacie : 1890, p. 68, 392, 433, 521.
Revue médicale de Hayem : XXXIX, p. 72, 511, 512 ; XL, p. 497 ;
XLII, 478 ; XLIII, 485-491 ; XLVIII, 58.
Rev. de med. y chirurg. pract. Madrid : 1892, XVIII, 1203.
Riforma med., Napoli : 1893, IX, 687-690.
Riv. clin. e terap., Napoli : 1891, XIII, 673-680.
Riv. veneta di sc. med., Venezia : 1893, XIX, 247-252.
Semaine médicale : 1892, n° 10.
Therapeutic Gaz. Detroit : 1892 [3], VIII, 164-166.
Ther. Monathft : 1890, n° 1.
Union pharmaceutique : 1890, p. 6, 334, 357 ; 1895, p. 86 ; 1897, p. 229.
Wien. Med. Bl. : 1892, XV, 312-315.
Wien. Med. Wochens : 1893, n° 34, p. 1420.
Wratch : 1890, n° 46 et 47 ; n° 46, p. 1039 ; 1893, n° 13, n° 24.
Ztschrft. f. Klin. Med. B. : XXIV, 3 et 4, 1894.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
